ERBLICHE REZIPROKE CHROMOSOMENTRANSLOKATIONEN ASCERTAINMENT UND RISIKOABSCHÄTZUNG

Ursula Halsner

Diss. München
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544311_0020

Aus der Kinderpoliklinik
Abteilung für pädiatrische Genetik
der Universität München

Direktor: Professor Dr. H. Spiess

ERBLICHE REZIPROKE CHROMOSOMENTRANSLOKATIONEN
ASCERTAINMENT UND RISIKOABSCHÄTZUNG

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ursula Halsner
aus
München
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. J.-D. Murken
Mitberichterstatter:	Professor Dr. H. Spiess
Dekan:	Professor Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	12. März 1985

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Für
Christian und Thomas

in Gedenken an
Margot Hahn

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Verzeichnis der Abbildungen

Verzeichnis der Tabellen

1. EINFÜHRUNG 1

2. ZUR BEDEUTUNG REZIPROKER CHROMOSOMEN-TRANSLOKATIONEN 3

2.1. Allgemeine Grundlagen der Chromosomenforschung 3

2.1.1. Charakterisierung des Begriffs 3

2.1.2. Einteilungsprinzipien menschlicher Chromosomen 5

2.1.3. Gewinnung und Darstellung von Chromosomen 6

2.1.4. Chromosomenaberrationen 8

2.1.4.1. Translokationen 8

2.1.4.2. Nomenklatur für Translokationen 11

2.1.4.3. Segregation elterlicher balanzierter reziproker Translokationen 12.

2.2. Balanzierte reziproke Translokationen in der zytogenetischen Diagnostik 18

2.2.1. Häufigkeit balanzierter reziproker Translokationen 18

2.2.1.1. in Neugeborenenpopulationen 18

2.2.1.2. bei Paaren mit multiplen Aborten 20

2.2.2. Bruchpunktverteilung bei balanzierten reziproken Translokationen 23

2.2.2.1. Bruchpunkte bei balanzierten Translokationen aus unselektierten Untersuchungsgruppen 23

2.2.2.2. Bruchpunkte bei balanzierten reziproken Translokationsträgern mit multiplen Aborten 25

Seite

2.2.2.3. Bruchpunkte bei balanzierten Translokationsträgern mit unbalanzierten Nachkommen 28

2.2.3. Disjunktions- und Segregationsverhalten balanzierter reziproker Translokationen 28

3. PROBLEMSTELLUNG 31

4. MATERIAL UND METHODIK 32

4.1. Patientenerfassung 32

4.2. Methodik 32

4.2.1. Chromosomengewinnung und Verarbeitung 32

4.2.2. Färbetechniken 34

4.2.3. Bruchpunktbestimmung 34

4.2.3.1. Probleme der Bruchpunktbestimmung 35

4.2.4. Stammbaumerhebung 37

5. ERGEBNISSE 39

5.1. Familiäre balanzierte reziproke Translokationen bei vorausgegangenen Aborten 39

5.1.1. Fallbeschreibung der Familie La. t(1;4) 39

5.1.2. Fallbeschreibung der Familie We. t(1;10) 42

5.1.3. Fallbeschreibung der Familie L. t(4;6) 47

5.1.4. Fallbeschreibung der Familie D. t(10;17) 53

5.1.5. Fallbeschreibung der Familie H. t(1;3;4) 57

5.2. Familiäre balanzierte reziproke Translokationen bei vorangegangenen fehlgebildeten Kindern 61

5.2.1. Fallbeschreibung der Familie B. t(4;21) 61

5.2.2. Fallbeschreibung der Familie W. t(5;10) 65

5.2.3. Fallbeschreibung der Familie A. t(5;15) 68

		Seite
5.2.4.	Fallbeschreibung der Familie E. t(9;15)	73
5.2.5.	Fallbeschreibung der Familie P. t(10;22)	79
5.2.6.	Fallbeschreibung der Familie M. t(12;21)	82
6.	DISKUSSION	88
6.1.	Lage der Bruchpunkte	88
6.2.	Versuch einer Risikoabschätzung für Carrier balanzierter reziproker Translokationen	95
6.2.1.	Allgemeine Voraussetzungen	95
6.2.2.	Risiko für die Nachkommen balanzierter Translokationsträger aus dem Untersuchungsgut	96
6.2.2.1.	Risiko für Einzelsegmentimbalancen	96
6.2.2.2.	Risiko für Doppelsegmentimbalancen	114
6.2.3.	Wertigkeit der Segmente	123
7.	ZUSAMMENFASSUNG	127
8.	LITERATURVERZEICHNIS	129

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

		Seite
Abb.1	Schematische Darstellung der Chromosomenbanden nach der Paris-Nomenklatur 1971	4
Abb.2	Beispiel einer Robertsonschen Translokation zwischen den Chromosomen 13 und 14	9
Abb.3	Beispiel einer reziproken Translokation zwischen den Chromosomen 7 und 17	10
Abb.4	Beschreibung der Bruchpunktlokalisation innerhalb einer Bande	11
Abb.5	Quadrivalentbildung balanzierter Chromosomenpaare	13
Abb.6	Darstellung der Segregationsformen bei 2:2-Verteilung	15
Abb.7	Beispiele einer tertiären- und einer Interchange-Trisomie	16
Abb.8	Beispiel einer unbalanzierten Translokation; partielle Trisomie 17q als Folge einer 2:2-Verteilung und Adjacent-2-Segregation bei elterlicher balanzierter Translokation rcp (7;17)	17
Abb.9	Stammbaum der Familie La.	38
Abb.10	Darstellung der Bruchpunkte von Familie La.	40
Abb.10a	Weitere Chromosomenbeispiele der Familie La.	41
Abb.11	Stammbaum der Familie We.	43
Abb.12	Darstellung der Bruchpunkte von Familie We.	44
Abb.12a	Weitere Chromosomenbeispiele der Familie We.	46
Abb.13	Stammbaum der Familie L.	48

		Seite
Abb.14	Darstellung der Bruchpunkte der Familie L.	49
Abb.14a	Weitere Chromosomenbeispiele der Familie L.	51
Abb.15	Stammbaum der Familie D.	52
Abb.16	Darstellung der Bruchpunkte von Familie D.	54
Abb.16a	Weitere Chromosomenbeispiele der Familie D.	55
Abb.17	Stammbaum der Familie H.	56
Abb.18	Darstellung der Bruchpunkte der Familie H.	58
Abb.18a	Weitere Chromosomenbeispiele der Familie H.	59
Abb.19	Stammbaum der Familie B.	60
Abb.20	Darstellung der Bruchpunkte der Familie B.	62
Abb.20a	Weitere Chromosomenbeispiele der Familie B.	63
Abb.21	Stammbaum der Familie W.	64
Abb.22	Darstellung der Bruchpunkte der Familie W.	66
Abb.22a	Weitere Chromosomenbeispiele der Familie W.	67
Abb.23	Stammbaum der Familie A.	69
Abb.24	Darstellung der Bruchpunkte der Familie A.	72
Abb.24a	Weitere Chromosomenbeispiele der Familie A.	71

		Seite
Abb.25	Stammbaum der Familie E.	74
Abb.26	Darstellung der Bruchpunkte der Familie E.	77
Abb.26a	Weitere Chromosomenbeispiele der Familie E.	78
Abb.27	Stammbaum der Familie P.	81
Abb.28	Darstellung der Bruchpunkte der Familie P.	80
Abb.28a	Weitere Chromosomenbeispiele der Familie P.	82
Abb.29	Stammbaum der Familie M.	83
Abb.30	Darstellung der Bruchpunkte der Familie M.	85
Abb.30a	Weitere Chromosomenbeispiele der Familie M.	87
Abb.31	Lage der Bruchpunkte im eigenen Untersuchungsgut	89
Abb.32	Quadrivalent und Stammbaum der Familie We.	97
Abb.33	Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 10q24	98
Abb.34	Quadrivalent und Stammbaum der Familie L.	99
Abb.35	Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 6p21	100
Abb.36	Quadrivalent und Stammbaum der Familie W.	102
Abb.37	Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 10p13	102
Abb.38	Quadrivalent und Stammbaum der Familie A.	103
Abb.39	Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 5p13	104

Seite

Abb.40 Quadrivalent und Stammbaum der Familie D. 105

Abb.41 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 17q21 106

Abb.42 Quadrivalent und Stammbaum der Familie P. 107

Abb.43 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 10cen 109

Abb.44 Stammbaum und Quadrivalent der Familie E. 110

Abb.45 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 9q13 111

Abb.46 Stammbaum und Quadrivalent der Familie M. 113

Abb.47 Stammbaum und Quadrivalent der Familie B. 115

Abb.48 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 21q21 116

Abb.49 Stammbaum und Quadrivalent der Familie La. 118

Abb.50 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 4p14 119

Abb.51 Stammbaum und Quadrivalent der Familie H. 120

Abb.52 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 3p21 121

Abb.53 Vergleichsstammbäume von Familien mit Bruchpunkten in 1q32 122

Abb.54 Übersicht der Risikozahlen für unbalanzierte Nachkommen / Aborte 124

VERZEICHNIS DER TABELLEN

		Seite
Tab.1	Häufigkeit balanzierter reziproker Translokationen in Neugeborenenpopulationen	19
Tab.2	Häufigkeit balanzierter reziproker Translokationen bei Probanden mit multiplen Aborten	22
Tab.3	Balanzierte reziproke Translokationen bei Eltern mit multiplen Aborten -Literaturveröffentlichungen-	26
Tab.4	Patientenerhebung	36
Tab.5	Legende zur Stammbaumerhebung	37
Tab.6	Bruchpunkthäufungen auf speziellen Chromosomen oder Chromosomenarmen -Ergebnisse aus Literaturstudien-	91
Tab.7	Ascertainment und Bruchpunktkombinationen im eigenen Untersuchungsgut	93

1. EINFÜHRUNG

Seit Einführung der Banden-Färbetechnik durch Casperson T. et al. (1968) können menschliche Chromosomen an Hand ihres typischen Bandenmusters von einander unterschieden werden. Ebenso ist es möglich, die Herkunft überzähliger oder fehlender Chromosomensegmente zu ermitteln oder atypisch zusammengesetzte Chromosomen zu analysieren.
Dies führte zur Identifikation spezieller chromosomaler Strukturumbauten (balanzierte Translokationen) bei äußerlich unauffälligen Eltern, in deren Nachkommenschaft entweder Kinder mit chromosomal bedingten Fehlbildungs- und Retardierungszeichen geboren wurden oder aber gehäuft spontane Aborte auftraten.

Im Untersuchungsgut des Chromosomenlabors der Kinderpoliklinik der Universität München wurden in den Jahren 1974 bis 1978 insgesamt 11 Träger balanzierter Translokationen gefunden. In 5 Fällen führten gehäufte Spontanaborte zur Chromosomenanalyse und 6 Translokationen wurden bei Eltern ermittelt, deren Kinder wegen geistiger und körperlicher Fehlbildungs- oder Retardierungszeichen einer Chromosomenuntersuchung zugeführt worden waren.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Bruchpunkte dieser 11 balanzierten Translokationen so genau wie möglich zu bestimmen und die Stammbäume der betroffenen Familien zu erheben oder zu vervollständigen.

Ziel der Arbeit war eine Analyse der betroffenen Chromosomensegmente in Hinblick auf eine Abschätzung des genetischen Risikos für die Nachkommenschaft der betroffenen Eltern.

2. ZUR BEDEUTUNG REZIPROKER CHROMSOMENTRANSLOKATIONEN

2.1. Allgemeine Grundlagen der Chromosomenforschung

2.1.1. Charakterisierung des Begriffs

Chromosomen sind intensiv färbbare, faden- oder schleifenförmige Bestandteile des Zellkerns. Waldeyer prägte diesen Begriff, nachdem Arnold (1874) und Flemming (1881) die ersten Kernteilungsfiguren in Korneaschnitten des Menschen entdeckt hatten. 1956 gelang es Tjio und Levan an embryonalem Lungengewebe, den sicheren Nachweis von 46 Chromosomen in der menschlichen Somazelle zu erbringen.

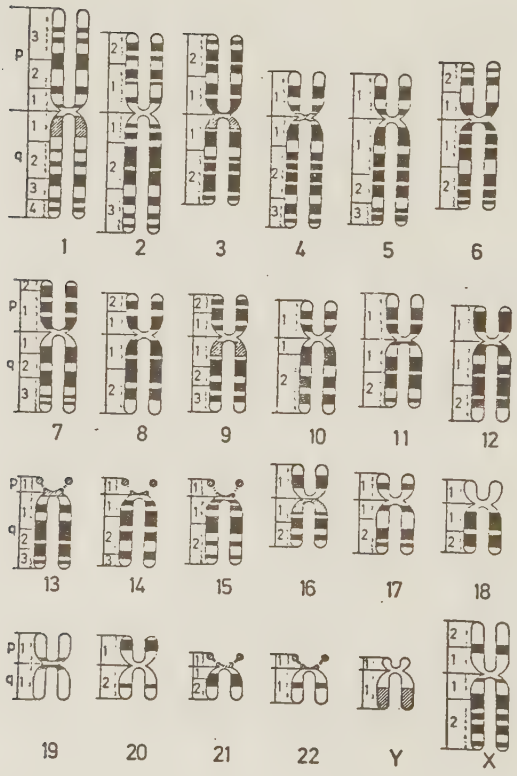
Chromosomen tragen die Erbanlagen (Sutton und Boveri) und kommen in allen menschlichen Körperzellen als 23 Doppelchromosomen (diploider Chromosomensatz) vor. Eine Ausnahme bilden die Keimzellen, die nach Abschluß der Reifeteilung (Meiose) einen einfachen oder haploiden Chromosomensatz (23 Einzelchromosomen) aufweisen.

Chromosomen bestehen hauptsächlich aus fadenförmigen Desoxyribonukleinsäuremolekülen (DNS), dem genetischen Material, sowie aus Eiweißkörpern, den Histonen und den Nichthistonproteinen. Die DNS setzt sich aus Nukleotiden zusammen, die ihrerseits aus einem Zucker-, einem Phosphorsäuremolekül und einer Base (Adenin oder Cytosin, Guanin oder Thymin) bestehen. Durch die Folge der Basenpaare Adenin–Thymin sowie Cytosin–Guanin in dem strickleiterförmig angeordneten und gewendelten DNS–Doppelstrang wird die genetische Information fixiert.

Zusammen mit den Histonen bildet die DNS–Doppelhelix eine Nukleosomenkette, die ihrerseits wiederum mehrfach gewendelt ist und die mikroskopisch sichtbare Chromatinfaser von 300 Angström darstellt.

Das Chromosom besitzt ein zentrales Gerüst, an dem die 300 -Å–Fäden schleifenartig befestigt sind. Dieses Gerüst wird nach Ablösen der Histone und Einlagerung von

Abb. 1 Schematische Darstellung der Chromosomen-Banden nach der Paris Nomenklatur 1971



Farbmolekülen lichtmikroskopisch sichtbar (Lämmli K. et al. 1977).

2.1.2. Einteilungsprinzipien menschlicher Chromosomen

Zur besseren Klassifikation menschlicher Chromosomen wurde 1960 in Denver erstmals ein Einteilungsprinzip festgelegt, dessen Grundlage die Länge der Chromosomenarme und die Lage des Zentromers war. So unterschied man metazentrische Chromosomen, wobei sich das Zentromer ungefähr in der Mitte befindet, akrozentrische Chromosomen mit einem dicht an einem Ende lokalisierten Zentromer, sowie submetazentrische Chromosomen, deren Zentromere dazwischen liegen. Nach der Lage der Zentromere bildete man 7 Gruppen A-G der Autosomen und definierte die Gonosomen innerhalb dieser Gruppen mit X und Y.

Seit etwa 1968 ist es möglich, mit speziellen Färbetechniken Banden auf den Chromosomen darzustellen (Casperson T. et al. 1968). Es konnte gezeigt werden, daß die einzelnen Chromosomen charakteristische Bandenmuster aufweisen, die eine sichere Identifizierung der 23 Chromosomenpaare eines Genoms ermöglichen.

1971 wurde auf einem internationalen Kongress für Humangenetik in Paris eine einheitliche Nomenklatur für die Karyotypbeschreibung festgelegt:
Die Chromosomenzahl wird vorangestellt, die Geschlechtschromosomen eigens angegeben

46, XX = normaler weiblicher Karyotyp
46, XY = normaler männlicher Karyotyp

Es werden die Chromosomen durch charakteristische Merkmale wie das Zentromer, die Chromosomenenden oder besonders hervorstechende Banden in Regionen unterteilt. Die Banden werden innerhalb der Regionen vom Zentromer nach distal fortlaufend durchnumeriert. Der kurze Arm

der Chromosomen wird mit p, der lange Arm mit q bezeichnet (Paris Conference 1971, Abb. 1)

2.1.3. Gewinnung und Darstellung von Chromosomen

Zur Darstellung von Chromosomen müssen teilungsfähige Zellen kultiviert werden. Die wichtigsten Gewebe zur Anlage von Zellkulturen sind Lymphozyten aus dem peripheren Blut, Haut, Knochenmark, Tumoren oder Amnionzellen aus dem Fruchtwasser. Während Haut- und Tumorzellen oder Amnionzellen sich in einem Nährmedium unter Kulturbedingungen spontan teilen, müssen Lymphozyten durch Phythämagglutinin (PHA) zur Teilung angeregt werden.

Diagnostisch auswertbar sind Chromosomen nur im kontrahierten Zustand. Dies wird während der Zellteilung (Mitose) im Stadium der Metaphase erreicht. Hierbei ordnen sich die Chromosomen in einer Ebene der Zellen (Metaphaseplatte), kontrahieren sich zunehmend und lassen 2 Chromatiden erkennen. Sammeln sich genügend der Zellen im Metaphasestadium an, wird der Mitoseablauf durch das Spindelgift Cholchizin gehemmt. Nach Abbruch der Kulturen werden die Chromosomen durch eine hypotone Lösung zum Quellen gebracht. Anschließend fixiert man mit einem Äthanol-Eisessig-Gemisch. Die Zellsuspension wird auf kalte Objektträger aufgetropft, die Zellen platzen und die Metaphasechromosomen werden flach nebeneinander ausgebreitet. Nach speziellen Färbemethoden wird die Metaphaseplatte bei 1000 facher Vergrößerung mikroskopiert. Geeignete Metaphaseplatten werden fotographiert, ausgeschnitten und die Chromosomen werden paarweise gemäß der Paris-Standardnomenklatur in einem Karyogramm geordnet.

Neben den konventionellen Färbetechniken mit Giemsa oder Orcein, die eine Differenzierung der Chromosomen nur durch Merkmale wie die Größe und die Lage des Zentromers erlauben, gibt es eine Reihe von speziellen Bandenfärbungen.

Diese Techniken ermöglichen eine genaue Identifizierung und eine Beurteilung möglicher Strukturanomalien der einzelnen Chromosomen.

Die gebräuchlichsten differentiellen Färbeverfahren sind:

a) Q-Banden
Quinacrin-Fluoreszenz Banden (Casperson T. et al.1968) entstehen durch differentielle Anfärbungen der Chromosomen mit Quinacrin-Mustard und Quinacrin-Dihydrochlorid. Die deutlich hell, mittel und schwach fluoreszierenden Banden ergeben ein charakteristisches Bild.

b) C-Banden
Durch Behandlung der Chromosomen mit einer o,o7 N NaOH-Lösung und anschließender Inkubation in Soerensenpuffer bei 65 Grad C. erreichten Arrighi F.E. und Hsu T.C. (1971) eine selektive Anfärbung des zentromernahen Heterochromatins.

c) G-Banden
Giemsa-Banden (Sumner A.T. et al. 1971, Schnedl W.1971, Seabright M. et al.1971, Walther J.U. et al.1974)
Sie entstehen nach spezieller Vorbehandlung (Hitzedenaturierung und Jonenbehandlung oder proteolytische Enzyme) durch die differentielle Anfärbung der Chromosomen mit Thiazinfarbstoffen z.B. Giemsa oder Leishman. Die meisten dunklen G-Banden stimmen mit den hell-leuchtenden Q-Banden überein (Schnedl W.1974)

d) R-Banden
Reverse-Banden (Dutrillaux B. und Lejeune J.1971) entstehen durch Inkubation der Chromosomen in heißer Earl-Pufferlösung und anschließender Färbung mit Giemsa oder Acridine-Orange-Fluoreszenz. Sie stellen ein Spiegelbild der G- bzw. Q-Banden dar.

e) T-Banden
Durch Ansäuerung der Pufferlösung (siehe R-Banden) und längere Inkubatuonszeit werden speziell die Telomerregionen einiger Chromosomen besonders in-

tensiv dunkel gefärbt (Dutrillaux B. 1973).

2.1.4. Chromosomenaberrationen

Grundsätzlich unterscheidet man numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen. Sie können zur Überzahl (Trisomien) oder zum Verlust (Monosomien) ganzer Chromosomen oder Chromosomensegmente führen.

Numerische Chromosomenaberrationen entstehen meist durch Verlust oder Fehlverteilung (Nondisjunktion) der Chromosomen während der Meiose und führen zu einer Veränderung der Chromosomenzahl.

Strukturelle Chromosomenaberrationen entstehen als Folge von Brüchen. Man unterscheidet bälanzierte Strukturaberrationen, bei denen lediglich die Chromosomenstruktur durch eine falsche Vereinigung der Bruchstücke verändert ist, von unbalanzierten Strukturaberrationen, bei denen es zu Verlust oder Zugewinn von Chromosomenmaterial kommt.

Balanzierte Translokationen entstehen durch Austausch ganzer Chromosomenarme oder Chromosomensegmente zwischen 2 oder mehrerenChromosomen ohne Materialverlust. Strukturelle Chromosomenaberrationen können durch Neumutation (de novo) entstehen oder sie werden von einem Elternteil mit balanziertem Chromosomenumbau ererbt.

Im Folgenden soll auf die Darstellung und Bedeutung von Translokationen näher eingegangen werden.

2.1.4.1. Translokationen

Es werden 2 Translokationstypen unterschieden:

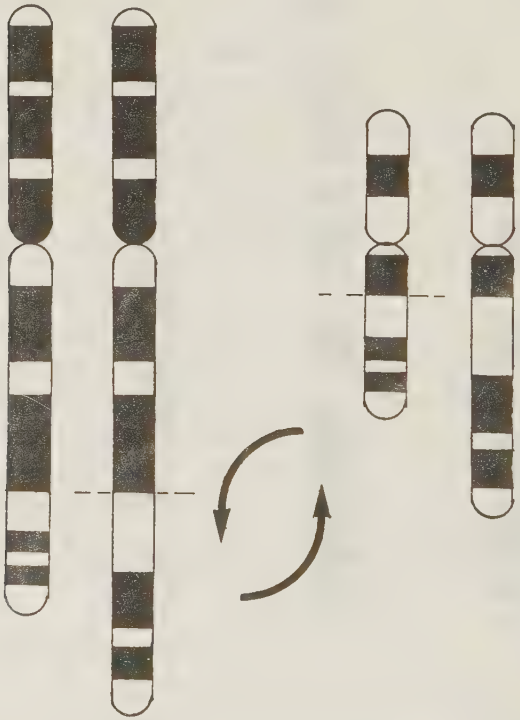
Robertsonsche Translokationen entstehen durch die Verschmelzung (zentrische Fusion) von 2 gleichen oder unterschiedlichen akrozentrischen Chromosomen im Zentromerbereich. Dabei gehen die kurzen Arme verloren, deren Genmaterial jedoch keine Auswirkung auf den

Phänotyp hat (Abb.2).

Abbildung 2 Beispiel einer Robertsonschen Translokation zwischen den Chromosomen 13 und 14

Von reziproken Translokationen spricht man, wenn Segmente von 2 oder mehrerenChromosomen ohne Materialverlust durch Bruch und Wiedervereinigung ausgetauscht sind (Abb.3). Träger balanzierter reziproker Translokationen sind phänotypisch unauffällig.

Abbildung 3 Beispiel einer reziproken Translokation zwischen den Chromosomen 7 und 17



2.1.4.2. Nomenklatur für Translokationen

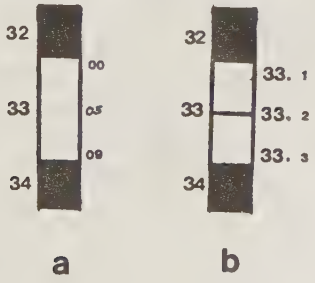
Auf dem internationalen Kongress für Humangenetik in Paris 1971 wurde festgelegt, Translokationen durch den Buchstaben "t" zu charakterisieren. Will man den Typ der Translokation festlegen, so steht "rob" für Robertsonsche Translokationen und "rcp" für reziproke Translokationen.

In der Kurzschreibeweise werden zuerst die Identifikationszahlen der einzelnen Chromosomen angegeben. Danach folgen die Bruchpunkte durch Angabe des p- oder q-Armes, der betroffenen Region und der jeweiligen Bande innerhalb der Region.
In einer Ergänzung zur Pariskonferenz (Supplement 1975) werden unter anderem Empfehlungen für die Schreibweise von Bruchpunkten innerhalb einer Bande angegeben. Dabei unterscheidet man 2 Möglichkeiten (Abb.4):

a) Entweder wird die betreffende Bande in 10 Abschnitte unterteilt. Liegt der Bruchpunkt am proximalen Bandenanfang, wird der Bandennummer 00 angefügt; befindet sich der Bruchpunkt in der Bandenmitte, so fügt man 05 an.

b) Oder es werden sichtbare Unterbanden von proximal nach distal durchnumeriert, wobei diese Unterbanden an die Bande angefügt werden z.B. 7q33.1, 7q33.2 usw.

Abbildung 4 Beschreibung der Bruchpunktlokalisation innerhalb einer Bande



In der ausführlichen Schreibweise werden die betroffenen Chromosomen durch ihre Bandenzusammensetzung beschrieben. Ein einfacher Doppelpunkt (:) gibt den Bruch an, ein Doppelpunkt (::) den Ort von Bruch und Wiedervereinigung. Ein Pfeil bedeutet von -→ nach. Das Ende eines Chromosoms wird durch das Symbol "ter" gekennzeichnet, wobei pter das Ende des kurzen Armes und qter das Ende des langen Armes anzeigt. Die Beschreibung der betroffenen Chromosomen beginnt am distalen Ende des p-Armes und zieht zum proximalen Ende des q-Armes.

Ein Bruch auf Chromosom 7 am Übergang der Banden q31 und q32 und auf dem Chromosom 17 am Übergang der Banden q12 und q21 wird in der Kurzformel angegeben:

rcp (7;17)(q32oo;q21oo)

Das oben beschriebene Beispiel lautet in der ausführlichen Schreibweise:

7pter -→ 7q32oo:: 17q22oo -→ 17qter
17pter -→ 17q22oo:: 7q32oo -→ 7qter

2.1.4.3. Segregationen elterlicher balanzierter reziproker Translokationen

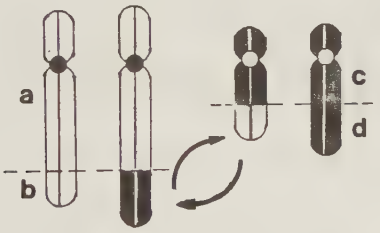
Träger (Carrier) balanzierter Translokationen werden meist erst entdeckt, wenn multiple Aborte aufgetreten sind oder fehlgebildete Kinder mit Dysmorphiesyndromen geboren wurden. Auf Grund der elterlichen Strukturveränderungen kommt es zu Störungen der Reifeteilung (Meiose). Sie dient der Reduzierung des diploiden Chromosomensatzes (23 homologe einsträngige Chromosomenpaare n=46) auf den haploiden Chromosomensatz (23 einsträngige Einzelchromosomen n=23) während der Keimzellreifung. Im Stadium der 1. meiotischen Prophase paaren sich die homologen Chromosomen entlang ihrer gesamten Länge und liegen als Bivalente zusammen. Diese Paarung dient dem "Crossing over", d.h. der Vermischung von väterlichem und mütterlichem Erbgut durch den wechselseitigen

Austausch von homologen Chromosomenabschnitten.

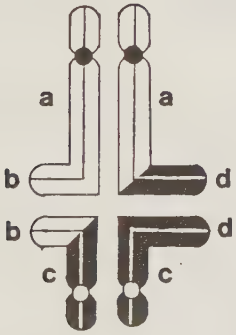
Damit sich bei balanzierten reziproken Translokationen die homologen Abschnitte aneinanderlegen können, bilden sie "Quadrivalente" an Stelle der Bivalente. (Abb.5)

Abbildung 5 Quadrivalentbildung balanzierter Chromosomenpaare

Reziproke Translokation



Quadrivalent-Bildung



Die Quadrivalentstruktur der translozierten Chromosomen und ihrer Homologen führt zu Komplikationen beim Auseinanderweichen (Disjunktion) in der Metaphase I (Ford C. und Clegg H.,1969) und es können Gameten mit unbalanziertem Chromosomensatz entstehen. Bei der Befruchtung einer unbalanzierten Gamete haben alle von der Zygote abstammenden Zellen diese veränderte Chromosomenstruktur.

Folgende Disjunktionstypen werden in der Praxis bei Chromosomenanalysen beobachtet:

a) in der 2:2-Verteilung wandern je 2 Chromosomen in die Tochterzelle

b) bei einer 3:1-Verteilung entstehen aneuploide Zellen (n=47, n=45)

Innerhalb der jeweiligen Disjunktionstypen gibt es verschiedene Möglichkeiten der Segregation von Chromosomensegmenten. Bei einer 2:2-Verteilung findet man (Abb.6):

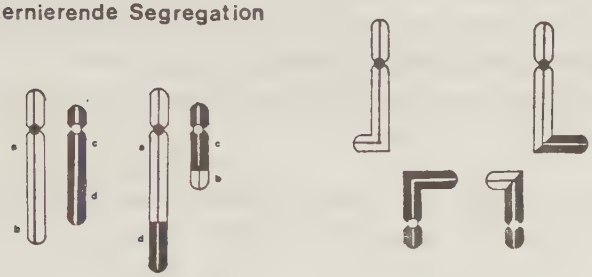
a) die alternierende Segregation. Hierbei wandern die beiden nicht veränderten Homologen in eine Keimzelle, die durch Translokation veränderten Chromosomen in die andere Zelle. Nach der Befruchtung mit einer chromosomal normalen Keimzelle können entweder chromosomal normale oder balanzierte Nachkommen entstehen. In beiden Fällen resultiert ein normaler Phänotyp.

b) In der Adjacent-Segregation wandert das durch Translokation veränderte Chromosom jeweils mit einem nicht veränderten Chromosom in eine Zelle. In der Adjacent-1-Segregation wandern Chromosomen mit gleichen Zentromeren auseinander, in der Adjacent-2-Segregation wandern Chromosomen mit gleichen Zentromeren zusammen. Durch diese Segregationsformen entstehen unbalanzierte Keimzellen, die zu partiellen Trisomien und Monosomien der translozierten Segmente führen. Als Folge werden Kinder mit Fehlbildungs-und Dysmorphiesyndromen

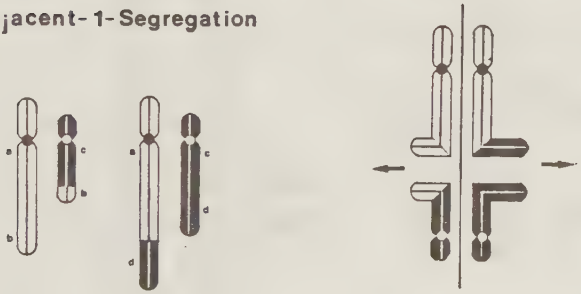
geboren. Häufig ist das Schwangerschaftsprodukt aber nicht entwicklungsfähig und es kommt zu einem Abort mit unbalanziertem Karyotyp (Kajii T. et al.,1978).

Abbildung 6 Darstellung der Segregationsformen bei 2:2-Verteilung

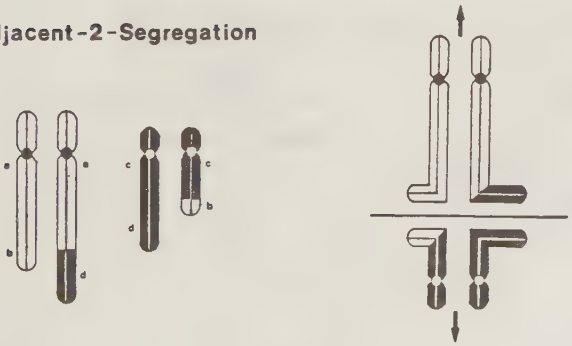
1. alternierende Segregation



2. Adjacent-1-Segregation



3. Adjacent-2-Segregation



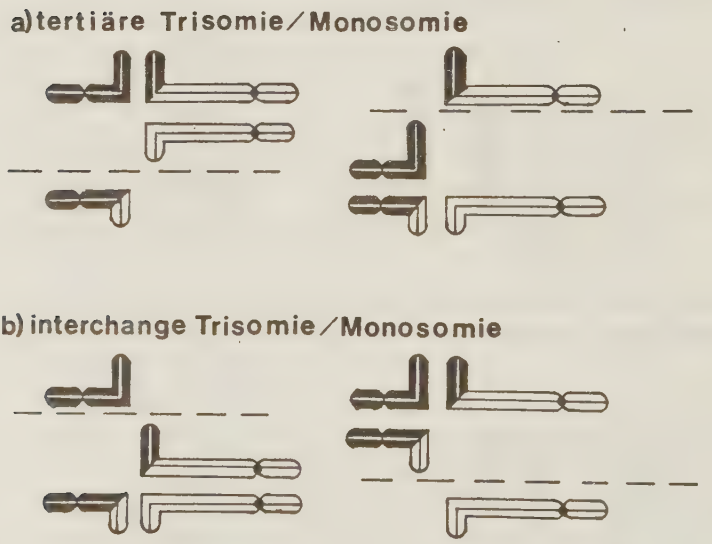
Innerhalb der 3:1-Verteilung unterscheidet man:

a) tertiäre Trisomien (Monosomien). Dies bedeutet, daß eines der beiden durch Translokation veränderten Chromosomen zusätzlich zu den beiden nicht veränderten Chromosomen in die Gamete wandert bzw. verloren geht.

b) interchange Trisomien. In diesem Fall wandert eines der nicht durch Translokation veränderten Chromosomen (z.B. Chromosom 18, 21) zusätzlich zu den beiden translozierten Chromosomen in die Gamete.

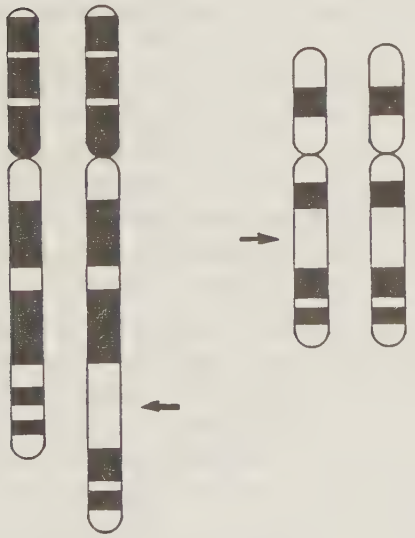
Beide Segregationsformen führen zu unbalanzierten Karyotypen (Abb.7)

Abbildung 7 Beispiele einer tertiären- und einer interchange Trisomie/Monosomie



Wird eine balanzierte Translokation unbalanziert weitervererbt, so bezeichnet man mit "Derivat" (der) das strukturell veränderte Chromosom. Es bekommt die Identifikationszahl desjenigen Chromosoms, dessen Zentromer es trägt (Abb.8).
Die mütterliche Herkunft des veränderten Chromosoms wird mit "mat", die väterliche Herkunft mit "pat" beschrieben.

Abbildung 8 Beispiel einer unbalanzierten Translokation partielle Trisomie 17q als Folge einer 2:2-Verteilung und Adjacent-2-Segregation bei elterlicher balanzierter Translokation rcp (7;17)



7 der(7),t(7;17) 17

2.2. Balanzierte reziproke Translokationen in der zytogenetischen Diagnostik

2.2.1. Häufigkeit balanzierter rezproker Translokationen

Im folgenden Abschnitt soll auf die Häufigkeit balanzierter reziproker Translokationen besonders eingegangen werden, um den Stellenwert dieser Strukturaberrationen im Rahmen der zytogenetischen Diagnostik zu dokumentieren.

2.2.1.1. in Neugeborenenpopulationen

Um die Häufigkeit von Chromosomenaberrationen in der Gesamtbevölkerung zu ermitteln, wurden von verschiedenen Autoren Neugeborenenkollektive zytogenetisch untersucht. Im Zeitraum von 197o - 1975 wurden 4 große Studien veröffentlicht. Dabei fällt auf, daß mit differenzierterer Chromosomendiagnostik auch die Häufigkeit für balanzierte Translokationen ansteigt.

Lubs A. und Ruddle H. (197o) untersuchten mittels konventioneller Färbetechnik 4.366 Neugeborene. Unter den 22 Kindern mit einer Chromosomenaberration waren 2 balanzierte reziproke Translokationen. Dies ergibt eine Häufigkeit von 1 zu 2183 oder o,o4%.

Jacobs P.A. et al. (1974) veröffentlichten Ergebnisse von 11.68o Neugeborenenuntersuchungen und vereinigten damit 2 Studien: in der ersten wurden nur männliche Neugeborene zwischen 1967 und 1969 untersucht; in der zweiten Studie wurden die Chromosomen aller Neugeborenen zwischen 197o und 1972 mit der Orcein-Technik untersucht. Wurde dabei eine Chromosomenanomalie entdeckt, so färbte man zu deren Identifizierung mit Quinacrin nach. Man fand 1o balanzierte Translokationen. Das entspricht 1 zu 1168 oder o,o8%.

Hamerton J. et al. (1975) untersuchten 13.939 Neugeborene. Bandentechniken wurden erst herangezogen, wenn

die konventionelle Färbung auf eine Chromosomenanomalie hinwies. Es wurden 11 Kinder mit einer balanzierten reziproken Translokation gefunden. Die Häufigkeit liegt analog zu den Ergebnissen von Jacobs P. bei 1 zu 1267 oder o.o8%.

Eine weitaus größere Häufigkeit von balanzierten reziproken Translokationen unter Neugeborenen fanden Nielsen J. und Sillensen I. (1975). Sie analysierten die Chromosomenstruktur von 11.148 Neugeborenen mittels Q-, G-, R- und C-Banden. Es fanden sich 14 reziproke Translokationen. Dies bedeutet eine Häufigkeit von 1 zu 796 oder o,13%.

Auf Grund der obengenannten Studien kann man davon ausgehen, daß ca. o,1% der Gesamtbevölkerung Träger einer balanzierten reziproken Translokation ist (Tab.1).

Häufigkeit balanzierter reziproker Translokationen in Neugeborenenpopulationen

Untersucher	Zahl der Probanden	Technik	Zahl d. rez.	% Transl.
Lubs A. et Ruddle H.(197o)	4.366	konv.	2	o,o4
Jacobs P. et al. (1974)	11.68o	konv. + Q-Banden	1o	o,o8
Hamerton J. et al. (1975)	13.939	konv. + Banden	11	o,o8
Nielsen J. et Sillesen I. (1975)	11.148	Q-,G-,R-, C-Banden	14	o,13
insgesamt	41.133		37	o,o9

Tabelle 1

2.2.1.2. bei Paaren mit multiplen Aborten

Bei ca. 66% aller Frühaborte (zwischen der 2. und 7. Schwangerschaftswoche) wird eine Chromosomenaberration gefunden, wobei in 1/3 aller Fälle ein Elternteil als Überträger ermittelt wurde (Boué J. und Boué A. 1976).

Gilgenkrantz S. et al.(1976) ermittelte bei 198 Probanden mit 1 oder mehreren Aborten mittels Bandentechnik 1 reziproke balanzierte Translokation. Dies bedeutet eine Häufigkeit von 1 zu 198 der 0,5%.
Kajii T. und Ferrier A.(1978) untersuchten 783 Probanden mit 1 oder mehrerenAborten und analysierten 58% mittels Bandentechnik. Dabei fanden sie 3 balanzierte reziproke Translokationen. Die Häufigkeit liegt hier bei 1 zu 261 oder 0,4%. Die Rate der Träger balanzierter reziproker Translokationen war bei Probanden mit 2 oder mehr Aborten (73 von 783) 1 zu 73 oder 1,4%.

Bei gezielten Untersuchungen von Paaren mit 2 oder mehr Aborten fanden Broustet A. et al.(1975) unter 60 Probanden, wobei 40 Paare mittels R-Banden untersucht worden waren, 2 balanzierte reziproke Translokationen. Das ergibt eine Häufigkeit von 1 zu 60 oder 3,3%.
Byrd R. et al.(1977) untersuchten ein Kollektiv von 118 Probanden mittels Autoradiographie und G- und C-Bandenfärbung. Von 88 Probanden mit 2 oder mehr Aborten fanden sie 2 balanzierte Translokationen. Es ergibt sich daraus eine Häufigkeit von 1 zu 59 oder 2,3%.
Husslein P. et al.(1980) untersuchten 246 Probanden mit 2 oder mehr konsekutiven Aborten, die sich mit lebenden bzw. intrauterin abgestorbenen Kindern bzw. Mißbildungen abwechselten. Von den 246 Probanden hatten 58 Probanden 2 Aborte, 94 Probanden 3 Aborte, 8 Probanden Aborte und gesunde Kinder und 14 Probanden Aborte, Schwangerschaftsverluste durch intrauterinen Fruchttod und Mißbildungen. Abgesehen von den 14 letztgenannten Probanden fanden die Autoren mit Hilfe der Giemsa-Trypsin-Technik bei 232 Pro-

banden 2 balanzierte reziproke Translokationen. Es errechnete sich eine Häufigkeit von 1 zu 116 oder 0,9%. Subrt J.(1980) fand bei 230 Probanden mit 2 oder mehr Aborten insgesamt 9 balanzierte reziproke Translokationen (Technik: G-Banden). Das ergibt eine Häufigkeit von 1 zu 26 oder 3,9%.

Zu einem völlig anderen Ergebnis gelangten Ward B. et al.(1980). In ihrer Studie untersuchten sie 200 Probanden mit 2 oder mehr konsekutiven Aborten. Die Chromosomen wurden mit der G-Bandentechnik gefärbt. Dabei fanden sie keine einzige balanzierte Translokation.

Stenchever M. et al.(1977) untersuchten 56 Probanden mittels G-Bandentechnik. 32 Probanden kamen wegen 3 oder mehr Aborten, 24 Probanden wegen verschiedener Arten von Schwangerschaftsverlust. Unter den 32 erstgenannten Probanden fanden die Autoren 5 balanzierte reziproke Translokationen. Dies ergibt eine Häufigkeit von 1 zu 6 oder 15,6%.
Stoll C. (1981) untersuchte mittels R-Bandentechnik 244 Probanden mit 3 oder mehr Aborten und fand insgesamt 5 balanzierte reziproke Translokationen. Die errechnete Häufigkeit liegt pro Proband bei 1 zu 49 oder 2%.

Singh Kahlon D. und Serra A. (1976) fanden bei 2.154 Eltern mit wiederholten Aborten in der Anamnese mittels R-Banden 31 balanzierte reziproke Translokationen. Die Häufigkeit liegt in diesem Kollektiv bei 1 zu 69 oder 1,4%.
Tsenghi C. et al. (1976) untersuchten 144 Probanden mit wiederholten Aborten mittels Q-, G- oder C-Bandentechnik. Sie fanden 4 reziproke balanzierte Translokationen. Das ergibt eine Häufigkeit von 1 zu 38 oder 2,6%.
Mennuti M. et al. (1978) teilten ihr Untersuchungsgut von 68 Probanden in 3 Gruppen ein. Neben 44 Probanden mit wiederholten Aborten ohne erfolgreiche Schwangerschaften gab es 14 Probanden mit wiederholten Aborten

Häufigkeit balanzierter reziproker Translokationen bei Probanden mit multiplen Aborten

Untersucher	Zahl der Probanden	Mindestzahl d. Aborte	Technik	Zahl d.rez.T.	%
Gilgenkrantz S. et al. (1976)	198	1	Banden	1	o,5
Kajii T. u. Ferrier A. (1978)	783	1	Banden	3	o,4
insgesamt	981	1		4	o,45
Broustet A. et al. (1975)	6o	2	R-Banden	2	3,3
Byrd R. et al. (1977)	88	2	G-,C-Ba. Banden	2	2,3
Husslein P. et al. (198o)	232	2	Giemsa-Trypsin	2	o,9
Subrt J.(198o)	23o	2	G-Banden	9	3,9
Ward B. (198o)	2oo	2	G-Banden	-	---
insgesamt	81o	2		15	2,6
Stenchever M. et al. (1976)	32	3	G-Banden	5	15,6
Stoll C.(1981)	244	3	R-Banden	5	2,o
insgesamt	276	3		1o	8,8
Singh-Kahlon D. u. Serra A.(1976)	2154	wiederholt	R-Banden	1	o,5
Tsenghi C. et al. (1976)	154	wiederholt	Q-,G-,C-Banden	4	2,6
Mennuti M. et al. (1978)	68	wiederholt	konv.+ Banden	4	5,9
insgesamt	2376	wiederholt		9	3,o
total	4443			68	1,5

Tabelle 2

und ein oder mehreren erfolgreichen Schwangerschaften und 10 Probanden mit frühem oder spätem Schwangerschaftsverlust. Sie fanden insgesamt mittels konventioneller Färbung und G-Bandentechnik 4 balanzierte reziproke Translokationen. Die Häufigkeit liegt bei 1 zu 17 oder 5,9%.

Abgesehen von einigen Veröffentlichungen fällt auf, daß die Häufigkeit für balanzierte reziproke Translokationen bei den einzelnen Untersuchungen stark schwanken. Sie liegt bei ca. 0,45%, wenn nur 1 Abort Vorraussetzung für die Chromosomenuntersuchung war und steigt auf durchschnittlich 2,6% an, wenn mindestens 2 Aborte aufgetreten sind. Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Es ist anzunehmen, daß bei einem Kollektiv mit steigender Abortzahl die Anzal der Translokationsträger wesentlich ansteigt (Lippman-Hand A. 1980).

2.2.2. Bruchpunktverteilung bei balanzierten reziproken Translokationen

2.2.2.1. Bruchpunkte bei balanzierten Translokationen aus unselektierten Untersuchungsgruppen

In allen bisher verfügbaren Studien werden die Zahl der Bruchpunkte sowie ihre Lage entlang der Chromatide im Vergleich zu der gesamten relativen Länge sämtlicher Chromosomen eines haploiden Chromosomensatzes gemessen. Man geht davon aus, daß die Bruchpunkthäufigkeit und die Lage der Bruchpunkte direkt proportional zur Gesamtlänge der Chromosomen einer Gruppe sei (Ford C. und Clegg H. 1969).

An Hand dieser Parameter werden von den verschiedenen Autoren Bruchpunktergebnisse bezüglich ihrer Lage auf den Chromosomen, auf den Chromatiden und der Einzelbanden vorgestellt.

a) Lage der Bruchpunkte auf den Chromosomen

Während die Autoren Jacobs P. und Buckton K. (1974), sowie Nielsen J. und Rasmussen K. (1976) die Verteilung der Bruchpunkte mit Ausnahme des langen Arms von Chromosom 11 als zufällig ansehen, kommen Evans J.A. et al. (1978), sowie Aurias A. et al. (1978) zu entgegengesetzten Ergebnissen. Demnach fanden sie ein Übermaß an Bruchpunkten auf den Chromosomen 11 und 13 (Evans J.A. et al.1978), sowie auf den Chromosomenabschnitten 4q, 9q, 10q, 21q und 22q (Aurias A. et al. 1978). Weniger Bruchpunkte als erwartet werden auf den Chromosomen 3, 7, 8 (Evans J.A. et al. 1978) und auf den Chromosomenabschnitten 1p, 2p und 6q (Aurias A. et al. 1978) angegeben.

b) Lage der Bruchpunkte entlang der Chromatide

Zur besseren Übersicht wird das Chromosom in einen Telomerbereich (T= terminale Region eines Chromosomenarmes), die Zentromerregion (C= Bereich p11 bis q11) und in einen Medianbereich (M= Abschnitt zwischen Telomer- und Zentromerbereich) eingeteilt.

Jacobs P.A. und Buckton K.E. (1974) stellten eine signifikante Bruchpunkthäufung im Telomerbereich fest. Wurde die reziproke Translokation durch einen balanzierten Träger ermittelt, so lagen die meisten Brüche im Telomer-/Zentromerbereich. Ein mögliches Übermaß (insgesamt nur 5 Fälle) an Telomer-/Medianbrüchen lag vor, wenn die Untersuchung unbalanzierter Translokationsträger zur Entdeckung der balanzierten Translokation geführt hatte. Im Untersuchungsgut von Aurias A. et al. (1978) fanden sich die meisten Bruchpunkte im Telomer-/Zentromerbereich.

Dem gegenüber gibt es sowohl bei Nielsen J. und Rasmussen K. (1976) als auch bei der Arbeitsgruppe Evans J.A. et al. (1978) keine signifikanten Unterschiede.

c) Lage der Bruchpunkte bezüglich der Banden

Hier fanden Nielsen J. und Rasmussen K. (1976), sowie Evans J.A. et al. (1978), daß eine signifikante Häufung von Bruchpunkten in hell gefärbten, schwach fluoreszierenden Banden (G- und Q-Banden) vorlag. Andererseits stellte Aurias A. et al. (1978) fest, daß die meisten Bruchpunkte am Übergang (Interface) zweier Banden lagen.

d) Ergebnisse aus pränatalen Diagnostikdaten

In einer europäischen Sammelstudie pränataler Diagnostik (Boué A. 1979), in der keine identischen Bruchpunkte gefunden wurden, fand man ein Übermaß an Bruchpunkten in den Chromosomen 9, 15, 18, 21 und 22 und weniger als erwartet auf den Chromosomen 2, 3 und 12.

2.2.2.2. Bruchpunkte bei balanzierten reziproken Translokationsträgern mit multiplen Aborten

Wie aus den Untersuchungen von Aurias A. et al. (1978) und der europäischen Sammelstudie pränataler Diagnostik hervorgeht, gibt es für balanzierte Translokationsträger, deren Belastung durch häufige Aborte entdeckt wurde, keine besonders häufig betroffenen Einzelchromosomen.

Eine Analyse der Lage der Bruchpunkte entlang der Chromatide ergab eine signifikante Häufung von Bruchpunkten, die beide im Medianbereich (MM) lagen. Dem entsprechend wird von Daniel A. (1979) angegeben, daß bei Paaren mit gehäuften Aborten die beteiligten balanzierten Translokationen einen Austausch großer Segmente zeigten.

In Tabelle 3 werden aus der Literatur balanzierte reziproke Translokationen vorgestellt, die durch multiple Aborte der Eltern entdeckt wurden. Es fällt auf, daß annähernd gleich viele Bruchpunkte im Telomer-/Median-Bereich (12) und im Median-/Medianbereich (11) liegen. Die meisten Translokationen wurden durch mütterliche Carrier weitergegeben.

Tabelle 3 Balanzierte reziproke Translokationen bei Eltern mit multiplen Aborten

- Literaturveröffentlichungen -

Autor	Translokation	Typ	Aborte	Carrier pat	Carrier mat
Rozynkowa D. et al. (1975)	t(1;13)(q23or25;q3ter)	MT	2	+	
Subrt J.(1980)	t(1; 3)(qter;p21)	TM	5		+
	t(1; 7)(q31;pter)	MT	2		+
	t(1;18)(q22;pter)	MT	2		+
Stoll C.(1981)	t(2;17)(p12;p13)	MT	3		+
Subrt J.(1980)	t(2;18)(q23;qter)	TM	3		+
	t(4;17)(q22;pter)	MT	2		+
Broustet A. et al. (1975)	t(5; 6)(q35;q21)	TM	5		+
Mennuti M. et al. (1978)	t(6;11)(q21;q25)	MT	wiederholt	+	
	t(6;19)(q27;q13)	TM	"	+	
Körner H. et al. (1975)	t(7;13)(p22;q14)	TM	4		+
Hussleln P. et al. (1980)	t(11;22)(q25;q13)	TM	2		+
Mennuti M. et al. (1978)	t(1; 2)(q25;q23)	MM	wiederholt		+
Kajii T. u. Ferrier A.(1978)	t(1;11)(q42;q13)	MM	1		+
Friedrich U.u. Nielsen J.(1979)	t(1;16)(q12;q12)	MM	-		+

Fried K. et al.(1977)	t(1;16)(q12;p13)	MM	3		+
Mennuti M. et al. (1978)	t(3; 8)(p13;p23)	MM	wiederholt	+	
Broustet A. et al. (1975)	t(5;1o)(q15;q25)	MM	2		+
Nielsen J. u. Rasmussen K.(1976)	t(5;15)(q13;q25)	MM	-		+
	t(6;13)(p21;q14)	MM	-	+	
Pal Singh-Kahlon u.Serra A.(1976)	Dt(9;13)(p23;q21)	MM	4		+
Kajii T.u. Ferrier A.(1978)	t(1o;12)(q22;q24)	MM	1		+
Kajii T. et al. (1974	t(13;18)(q12;q21)	MM	5	+	
Subrt J.(198o)	t(5; 7)(p13;q11)	MC	3	+	
Stoll C. et al. (1975)	t(5; 9)(p11;q33)	CM	3		+
Stoll C. (1981)	t(5;16)(q15;p11)	MC	3		+
Nielsen J. u. Rasmussen K.(1976)	t(5;2o)(q12;p11)	MC	-		+
Husslein P. et al. (198o)	t(7;22)(p21;q11)	MC	2		+
Subrt J. (198o)	t(4; 9)(q11;pter)	CT	5	+	
	t(7;2o)(pter;q11)	TC	2	+	
Stoll C. (1981)	t(17;22)(p13;q11)	TC	3	+	
Stoll C. (1981)	t(11;22)(p11;p11)	CC	3		+

2.2.2.3. Bruchpunkte bei balanzierten Translokationsträgern mit unbalanzierten Nachkommen

Ford C. und Clegg H. (1969) fanden, daß balanzierte Translokationsträger, die durch unbalanzierte Nachkommen entdeckt worden waren, in den Chromosomengruppen B (Chromosom 4 und 5), D (Chromosom 13 - 15), E (Chromosom 16-18) und G (Chromosom 21 und 22) häufiger als erwartet Bruchpunkte lagen und in den Gruppen A (Chromosom 1 - 3), C (Chromosom 6 - 12) und F (Chromosom 19 und 20) weniger Bruchpunkte lagen. Ergebnisse der europäischen Sammelstudie pränataler Diagnostik zeigten, daß in Gruppe A weniger Bruchpunkte als erwartet gefunden wurden, während reziproke Translokationen mit Bruchpunkten in Gruppe C (besonders oft war Chromosom 9 betroffen) auffallend häufig zu unbalanzierten Nachkommen führten (Boué A. 1979).

Aurias A. et al. (1978) fanden relativ mehr Bruchpunkte in den kurzen Armen, als in den langen Armen, wenn die Translokation durch unbalanzierte Nachkommen entdeckt worden war. Im Fall einer 2:2-Disjunktion lagen die Bruchpunkte gehäuft im Telomer-Medianbereich (analog zu den Ergebnissen von Jacobs P. und Buckton K. 1974) und bei einer 3:1-Disjunktion im Zentromer-Medianbereich.

Von Daniel A. (1979) wird angegeben, daß bei Neugeborenen mit unbalanzierten Formen von reziproken Translokationen die ausgetauschten Segmente klein sind.

2.2.3. Disjunktions- und Segregationsverhalten balanzierter reziproker Translokationen

Hamerton J. (1971) fand bei Nachkommen von 72 Trägern balanzierter Translokationen in insgesamt 47,3% einen balanzierten Karyotyp und in 16,5% einen unbalanzierten Karyotyp. 22,2% der gesamten Schwangerschaften endeten mit einem Abort oder einer Totgeburt. Neuere Untersuchungen von Boué A. (1979) aus Ergebnissen pränataler Diag-

nosen der europäischen Sammelstudie ergaben insgesamt bei 257 Trägern balanzierter Translokationen bei 38% chromosomal normale Nachkommen, in 49% balanzierte und in 13% Probanden mit einem unbalanzierten Karyotyp (pränatal untersuchte Feten).

Am häufigsten findet man in der Praxis die 2:2-Verteilung mit Adjacent-1-Segregation, dann die 3:1-Verteilung mit tertiären Trisomien und schließlich die 2:2-Verteilung mit Adjacent-2-Segregation.

Es wurde versucht, Regeln für die einzelnen Disjunktions- und Segregationsformen zu finden. Stene J. und Stengel-Rutkowski S. (1982) untersuchten balanzierte Translokationen, die zu Trisomie 9p, 10p und 12p geführt haben nach dem jeweiligen Segregations- und Disjunktionsmuster und kamen zu dem Ergebnis, daß eine

2:2-Verteilung mit Adjacent-1-Segregation zustande kam, wenn die Bruchpunkte auf Chromosom 9, 10 und 12 auf dem kurzen Arm (pter-p11) lagen und auf dem rezipienten Chromosom im terminalen oder subterminalen Bereich oder auf dem Kurzarmabschnitt von akrozentrischen Chromosomen.

2:2-Verteilung und Adjacent-2-Segregation fand man, wenn die Bruchpunkte auf beiden Chromosomen auf dem langen Arm lagen, wovon ein Bruchpunkt nahe dem Zentromer eines akrozentrischen Chromosoms liegen mußte. Das rezipiente Chromosom war in diesem Fall immer akrozentrisch. Ausschlaggebend für das Auftreten dieser Segregationsform scheint, daß die resultierende Imbalance nicht zu groß ist und mit dem Überleben vereinbar ist.

Hamerton J. (1971) fand, daß diese Segregationsform durch eine relativ symmetrische Quadrivalentstruktur mit meist kleinen interstitiellen Segmenten charakterisiert sei.

Nach Jalbert B. und Sèle B. (1979) scheinen Adjacent-2-Segregationen besonders dann aufzutreten, wenn Translokationen entweder zwischen den Langarmabschnitten von Chromosom 9 und einem akrozentrischen Chromosom oder

zwischen den Langarmabschnitten von zwei akrozentrischen Chromosomen auftreten; außerdem auch dann, wenn Bruchpunkte kurz unterhalb des Zentromers liegen oder wenn Bruchstücke beteiligt sind, die eine Heterochromatinzone (z.B. $9qh^+$) tragen. Die Adjacent-2-Segregation scheint bei mütterlichen Translokationsträgern mit entsprechender Chromosomenstruktur häufiger aufzutreten, als bei väterlichen Carriern.

3:1-Verteilung wurde von Stene J. und Stengel-Rutkowski S. (1982) für Trisomie 9p, 10p und 12p dann gefunden, wenn die Bruchpunkte auf verschiedenen Seiten des Zentromers und nahe dem Zentromer eines rezipienten akrozentrischen Chromosoms lagen oder wenn der Bruchpunkt auf dem langen Arm von Chromosom 9, 10 oder 12 und im Telomer- oder Subtelomerbereich eines nicht akrozentrischen Chromosoms lag. Daraus ergab sich, daß wenigstens eines der vier beteiligten Chromosomen so geringen genetischen Gehalt besitzt, daß sein Fehlen oder seine Überzahl mit dem Überleben vereinbar ist.

Von anderen Autoren, die die Bedeutung der jeweiligen Segmente nur nach ihrer relativen Länge beurteilen, wird angenommen, daß ungleich lange Segmente zu einer asymmetrischen Quadrivalentstruktur während der Meiose führen (Hamerton J.,1971) und dies eine 3:1-Verteilung begünstigt. Ebenso sollen kurze interstitielle Segmente zu einer 3:1-Verteilung führen. Dies ist besonders dann der Fall, wenn akrozentrische Chromosomen betroffen sind (Hamerton J.,1971; Lindenbaum R. und Bobrow M.,1975; Jalbert B. und Sele B., 1979). Das Risiko für unbalanzierte Nachkommen nach 3:1-Verteilung ist für weibliche Translokationsträger höher als für männliche Carrier (Lindenbaum R. und Bobrow M., 1975; Jalbert B. und Sele B., 1979).

3. PROBLEMSTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit sollen die ausgetauschten Segmente von 11 balanzierten reziproken Translokationen durch eine möglichst genaue Bruchpunktbestimmung mittels G- und R-Bandentechnik ermittelt werden. Es soll untersucht werden, ob zwischen den ermittelten Bruchpunkten und Ergebnissen aus Literaturveröffentlichungen Zusammenhänge in Hinblick auf die Lage der Bruchpunkte auf den Chromosomen bestehen sowie eine Korrelation zwischen Ascertainment und Bruchpunktlage festgestellt werden kann.

An den vollständigen Stammbäumen der betroffenen Familien soll die genetische Belastung (Aborte oder unbalanzierte Nachkommen) durch die elterliche balanzierte Translokation dargestellt werden.

Schließlich soll versucht werden, an Hand von Literaturdaten das Risiko für unbalanzierte Nachkommen für alle Translokationsträger zu ermitteln.

4. MATERIAL UND METHODIK

4.1. Patientenerfassung

Im Untersuchungsgut des Chromosomenlabors der Kinderpoliklinik München finden sich im Zeitraum von 1974 bis 1978 unter 2.782 untersuchten Routinefällen (Untersuchungen an Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen, sowie Feten) 11 Familien (0,3%) mit erblichen balanzierten reziproken Translokationen. In 4 dieser Familien fielen gehäuft Aborte (mehr als 3) auf, in einer Familie führte eine Amniozentese wegen erhöhtem mütterlichen Alter zur Aufdeckung der Translokation in Fruchtwasserzellen (balanzierter Karyotyp) und in 6 Familien waren Kinder mit chromosomal bedingten Fehlbildungs- und Retardierungszeichen geboren worden.

Außer einer Karyotypbestimmung und einer kurzen Stammbaumbeschreibung lagen besonders von den Familien mit gehäuften Aborten nähere Informationen nicht vor.

Zur exakten zytogenetischen Diagnostik wurde pro Familie mindestens bei einem Translokationsträger eine neue Chromosomenkultur angelegt. Die Stammbaumdaten wurden durch persönlichen oder brieflichen Kontakt mit den betroffenen Familien und in enger Zusammenarbeit mit den jeweiligen Erstuntersuchern vervollständigt. Wenn möglich wurden sämtliche Blutsverwandte eines Translokationsträgers chromosomal untersucht (Tab.4).

4.2. Methodik

4.2.1. Chromosomengewinnung und Verarbeitung

Die Chromosomenanalyse wurde an Blutkulturen nach der Mikromethode von Arakiki D. und Sparkes R. (1963) durchgeführt. 0,2 ml Blut werden unter sterilen Bedingungen in einer heparinisierten Pipette aufgenommen und sogleich in 4-5 ml Kulturmedium (Chromosomenmedium 1A der Grand-Isalnd Biological Company) gegeben. Das Medium enthält

embryonales Kälberserum, Phytohämagglutinin (PHA), Heparin, Penicillin und Streptomycin. Nach 65 Stunden Inkubation bei 37 Grad C. werden 0,15 ml 1,1% wässriger Colcemidlösung (Fa. Ciba) zugegeben, gemischt und nochmals 3 Stunden inkubiert. 68 Stunden nach Kulturansatz wird der Bodensatz gut aufgeschüttelt und bei 800-1000 U/min. zentrifugiert. Der Überstand wird auf ca. 0,5 ml abgesaugt. Der verbleibende Bodensatz wird mit 5 ml 0,075 Mol. hypotoner Kaliumchloridlösung aufgefüllt und nach dem Mischen 5 Minuten lang bei 37 Grad C. inkubiert. Nachdem bei 600U/min 5 Minuten lang zentrifugiert wurde, wird der zellfreie Überstand abgesaugt. Zur Fixierung wird der leicht gemischte Bodensatz solange mit einer Äthanol/Eisessig-Mischung (3:1) gewaschen, bis der Rückstand farblos ist. Danach kann die Zell/Fixativ-Lösung bis zur weiteren Verarbeitung im Kühlschrank aufgehoben werden.

Zur Gewinnung von Amnionzellen werden in der 14.-16. Schwangerschaftswoche durch eine transabdominelle Punktion (Amniozentese) ca. 20 ml Fruchtwasser entnommen, abzentrifugiert und der Überstand bis auf ca. 4 ml dekantiert. Der Rest wird mit dem Bodensatz aufgeschüttelt und zusammen mit 4 ml Kulturmedium in eine Vierkantflasche (Leighton-Tube) gefüllt. Während der folgenden 5 Tage wird bei 37 Grad C. inkubiert und das Medium das erste Mal gewechselt. Es folgt 3 mal pro Woche eine Zellvisite, verbunden mit einem Mediumwechsel. Die Kulturdauer beträgt 10 bis 14 Tage. Sind genügend Zellen vorhanden, gibt man 0,8 ml wässriger Colcemidlösung dazu und inkubiert nochmals 12 Stunden. Sind genügend Metaphasen vorhanden, erfolgt der Kulturabbruch. Die Medium/Colcemid-Lösung wird mit 4 ml Trypsin aufgefüllt und 10 Minuten inkubiert. Danach werden 8 ml in ein Zentrifugenröhrchen gefüllt und bei 800U/min. zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen, der Bodensatz aufgeschüttelt und mit 4 ml Hankscher Lösung (oder Kaliumchlorid) für 17 Minuten bei 37 Grad C. inkubiert. Nach nochmaligem 10 minütigem

Zentrifugieren bei 600U/min. und Verwerfen des Überstandes wird 30 Minuten lang fixiert. Das Fixativ und die Weiterverarbeitung erfolgt entsprechend der von Blutkulturen.

4.2.2. Färbetechniken

Für die G-Bandenfärbung (Walther J.U. et al. 1974) wird eine Lösung aus 1 Teil Leishman Farbe (120 mg Farbstoff der Fa. Merck auf 100 ml Äthanol) und 4 Teilen 0,06 Mol. Soerensenpuffer hergestellt. Die auf kalte, fettfreie Objektträger aufgetropften Zellen werden luftgetrocknet und danach 20 Minuten gefärbt und unter Leitungswasser abgespült. Danach werden sie bei 4o Grad C. getrocknet und in Eukitt eingebettet.

Für die R-Bandenfärbung (Dutrillaux B. und Lejeune J. 1971) stellt man frisch aufgetropfte Präparate zur Hitzedenaturierung für mindestens 20 Minuten in ein Bad mit Earl-Puffer bei pH 6,7 und 87 Grad C. Die Präparate werden unter fließendem Wasser abgespült, mit Fließpapier getrocknet und für 15 Minuten in einer Giemsalösung gefärbt. Die trockenen Präparate werden mit Eukitt eingebettet.

In 2 Fällen (Familie L. III/4 und IV/6) wurden alte, konventionell gefärbte Präparate entfärbt und mit der G-Bandentechnik neu gefärbt.

Mit einem Öl-Immersionsmikroskop wurden die fertigen Präparate bei 1000 facher Vergrößerung untersucht. Je Translokation wurden mindestens 20 verschiedene Prometa- und Metaphasen analysiert und mit einer Orthomat-Aufsatzkamera (Film: Agfa-Ortho-25-Professional) photographiert.

4.2.3. Bruchpunktbestimmung

Von je 5 auf Photopapier abgezogenen, photographierten Metaphaseplatten wurden die an der Translokation betei-

ligten Chromosomen ausgeschnitten und die betroffenen Banden in der Bruchpunktregion mit G- und R-Banden analysiert. Danach wurde die Lage der Bruchpunkte schematisch (G- und R-Bandenschema) dargestellt.

4.2.3.1. Probleme der Bruchpunktbestimmung

Eine genaue Bruchpunktlokalisation war in einigen Fällen nicht möglich, da trotz mehrerer Chromosomenkulturen keine qualitativ befriedigenden Metaphasen erhalten werden konnten oder aber die betroffenen Probanden für eine erneute Blutabnahme nicht erreicht werden konnten oder diese ablehnten.
Schwierigkeiten ergaben sich hinsichtlich auch der Chromosomenfärbung. Die Instabilität des Leishman-Farbstoffes führte trotz gleicher Färbedauer zu einer unterschiedlich starken Anfärbung, so daß manchmal wegen Überfärbung zu wenig auswertbare Mitosen zur Verfügung standen.

Eine genaue Bruchpunktlokalisation kann, bei entsprechender Chromosomenausbeute und Qualität, unter folgenden Voraussetzungen möglich sein:

a) 2 verschieden gefärbte Banden kommen auf einem Chromosom zusammen und fehlen auf dem anderen

a) b)

b) 2 ähnlich gefärbte Banden kommen auf einem Chromosom zusammen und fehlen auf dem anderen

Eine genaue Bruchpunktlokalisation wird unmöglich, wenn 2 ähnlich gefärbte Banden zusammentreffen, die nicht durch unterschiedliche Färbegrade unterschieden werden können.

Gesondert müssen Bruchpunkte betrachtet werden, die im Zentromerbereich liegen. Mit keiner Bandentechnik werden die Zentromerregionen spezieller Chromosomen identifizierbar, so daß es nicht möglich ist, die Herkunft des Zentro-

Tabelle 4 Patientenerhebung

Familie		Ascertainment	untersuchte Probanden
La.	t(1; 4)	mütterliches Alter	7
We.	t(1;1o)	Aborte, Totgeburt mütterliches Alter	15
L.	t(4; 6)	Aborte	9
D.	t(1o;17)	Aborte	11
H.	t(1;3;4)	Aborte	6
			48
B.	t(4;21)	unbalanziertes Kind	7
W.	t(5;1o)	unbalanziertes Kind	7
A.	t(5;15)	unbalanziertes Kind	13
E.	t(9;15)	unbalanziertes Kind	15
P.	t(11;22)	Kind mit Dysmorphie-zeichen	5
M.	t(12;21)	unbalanziertes Kind	5
			52
			1oo

merbereiches exakt festzustellen.

Die Analyse der Bruchpunkte erfolgte im Mikroskop. Da die mikroskopische Bandenschärfe die Wiedergabe durch das Photopapier bei weitem übertrifft, war es häufig schwer, die mikroskopisch gesicherten Bruchpunkte eindeutig darzustellen. Da die Beschreibung der Bruchpunkte aber an Hand der Photographien erfolgen sollte, mußte eine verminderte Genauigkeit toleriert werden.

4.2.4. Stammbaumerhebung

Für die Stammbaumerhebnung wurden die in Tabelle 5 angegebenen Symbole verwendet.

Tabelle 5 Legende zur Stammbaumerhebung

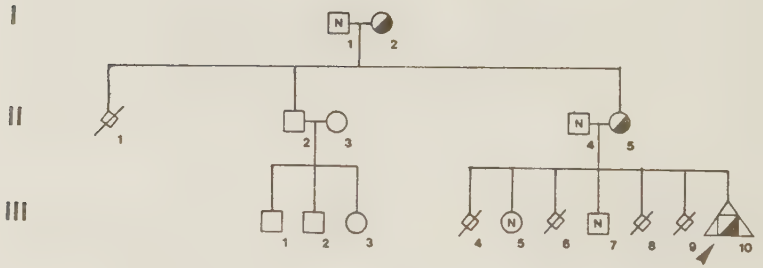
normaler Karyotyp	frühkindlich verstorben
balanzierter K.	Befund bei pränataler Diagnostik
Trisomie	Ergebnisse postnatal bestätigt
Monosomie	Amniozentese
Verdacht auf balanzierten K.	Abort (spontan/induziert)
Verdacht auf Trisomie	Geschlecht unbekannt
nicht untersucht	Indexpatient
verstorben	

Die Bestimmung der Position innerhalb des Stammbaums erfolgt in der Form, daß die Generationen von der ältesten Generation ausgehend von oben nach unten mit I, II, III usw. bezeichnet werden. Innerhalb der Generationen, also waagrecht von rechts nach links, wird mit arabischen Ziffern durchnumeriert. Als Indexpatient wird derjenige Proband (z.B. ein Kind mit Fehlbildungs- und

oder Retarierungszeichen) oder diejenige Gruppe (z.B. die Zahl der Aborte) bezeichnet, die Anlaß zur Chromosomenuntersuchung war. Der Indexpatient wird mit einem Pfeil gekennzeichnet. Voraussetzung ist die genaue Kenntnis des Ascertainments (= Art der Erfassung der Translokation).

Abbildung 9 Stammbaum der Familie La.

Stammbaum der Familie La.



I/1 geb. 1902
I/2 " 1905
II/4 " 1931
II/5 " 1936
III/4 " 1961
III/5 " 1962
III/6 " 1963
III/7 " 1964
III/8 " 1975
III/9 " 1977
III/10 " 1977

5. ERGEBNISSE

Im folgenden Abschnitt sollen 11 Familien mit balanzierten reziproken Translokationen aus dem Untersuchungsgut des Chromosomenlabors der Kinderpoliklinik vorgestellt werden.

5.1. Familiäre balanzierte reziproke Translokationen bei vorangegangenen Aborten

5.1.1. Fallbeschreibung der Familie La. t(1;4)

Anlaß zur pränatalen Chromosomenuntersuchung (Amnionzellkultur) war im Jahr 1977 das erhöhte Alter der Mutter. Dabei wurde bei einem männlichen Feten (III/10) die balanzierte Translokation t(1;4) entdeckt, die anschließend auch bei der Mutter (II/5) und bei der Großmutter (I/2) nachgewiesen werden konnte.
Weitere Translokationsträger konnten nicht gefunden werden, da der älteste Bruder (II/2) der Mutter eine Untersuchung ablehnte.
Von den 6 vorangegangenen Schwangerschaften der Mutter (II/5) wurden nur 2 lebende Kinder (III/5 1962 und III/7 1964) mit normalem Karyotyp geboren. 4mal kam es zu einem Spontanabort. Am Ende der 7. Schwangerschaft wurde dann termingerecht ein gesunder Knabe geboren.

Bruchpunktbestimmung:

Für die Bruchpunktbestimmung wurden Metaphasechromosomen aus Amnionzellkulturen des Probanden III/10 verwendet.
In Abbildung 10 und 10a wurden 5 Beispiele der betroffenen Chromosomenpaare in der G-Bandentechnik und 1 R-Banden-Beispiel dargestellt. Die Untersuchung der Karyogramme zeigte in allen analysierten Metaphaseplatten eine untypisch dunkle G-Bande am kurzen Arm eines Chromosoms 1 und eine untypische helle G-Bande am kurzen Arm eines Chromosoms 4. Durch diese Veränderung erscheint Chromosom 1 etwas verkürzt, Chromosom 4 jedoch verlängert.

Abbildung 10
Darstellung der Bruchpunkte von Familie La.

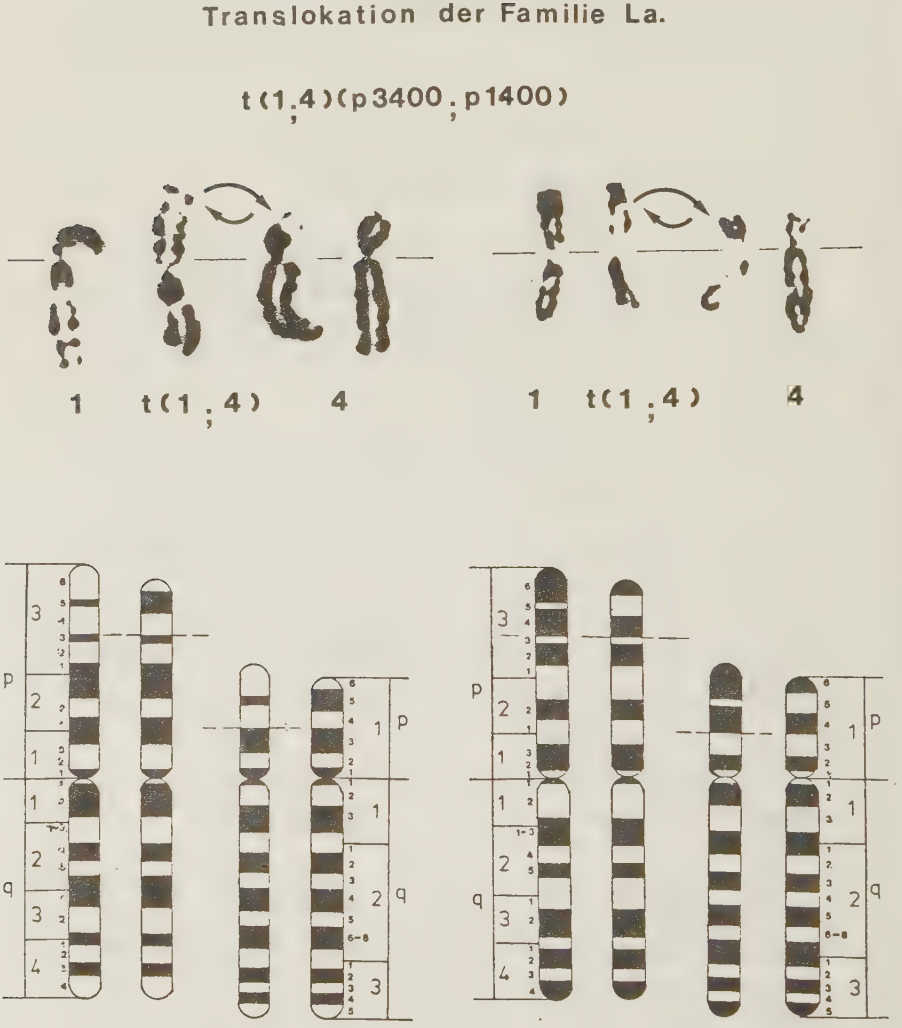
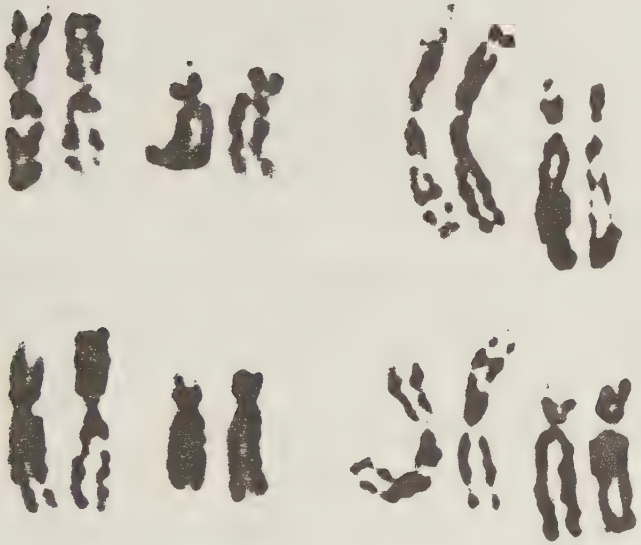


Abbildung 1oa Weitere Chromosomenbeispiele der Familie La.



Der p-Arm des veränderten Chromosoms 1 (Derivat 1) kann vom Zentromer bis zur schmalen dunklen G-Bande 1p33 nachgewiesen werden. Da auch der für die R-Bandentechnik typische dunkle Bereich 1p32 - 1pter im Vergleich zum Homologen nur zu etwa einem Drittel zu erkennen ist, nehme ich an, daß der Bruchpunkt am Übergang der Banden 1p33 und 1p34 liegt.

Am p-Arm des veränderten Chromosoms 4 (Derivat 4) erkennt man in der G-Bandentechnik noch deutlich die dunkle, voll-

ständig und scharf abgegrenzte Bande 4p13. Daran schließt sich ein helles Segment an, das auf dem homologen Chromosom nicht in diesem Ausmaß zu erkennen ist und in Größe und Anfärbbarkeit den distalen zwei Dritteln von Chromosom 1 (1p34 - 1pter) entspricht. Der Abschnitt 4p14-4pter läßt sich sowohl in der G-Bandenfärbung (dunklere Anfärbung als 1p34-1pter) als auch in der R-Bandenfärbung (hellere Anfärbung als 1p34-1pter) auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 nachweisen. Der Bruchpunkt in Chromosom 4 wird demnach am Übergang der Banden 4p13 und 4p14 vermutet.

Es ergibt sich folgende Beschreibung der reziproken Translokation:

Kurzform	t(1;4)(p34oo;p14oo)
Langform	1pter -- 1p34oo :: 4p14oo -- 4pter
	1pter -- 4p14oo :: 1p34oo -- 1qter

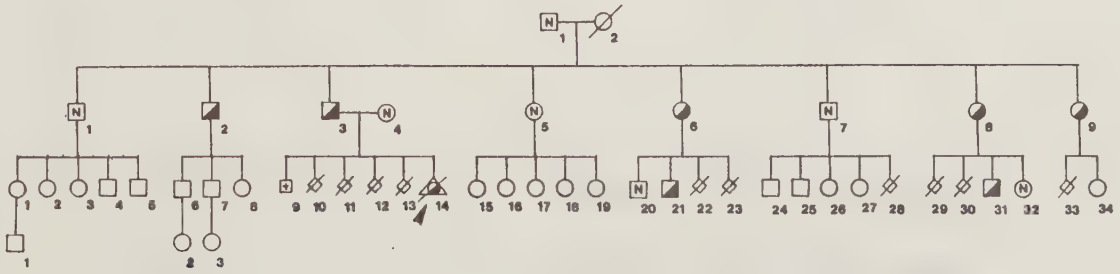
5.1.2. Fallbeschreibung der Familie We. t(1;1o)

Anlaß zur pränatalen Chromosomenuntersuchung (Amnionzellkultur) im Jahr 1974 waren 5 erfolglose Schwangerschaften (1 Totgeburt mit Mißbildungen 1955, sowie 3 Aborte im dritten Schwangerschaftsmonat 1961, 1964 und 1965, sowie 1 Extrauteringravidität 1963). Daneben bestand eine Indikation wegen des erhöhten Alters der Mutter. Es wurde ein weiblicher Karyotyp III/14 mit einer chromosomalen Strukturaberration entdeckt, die zunächst nicht eindeutig identifiziert werden konnte.

Die anschließende Chromosomenuntersuchung der Eltern ergab beim Vater II/3 eine balanzierte Translokation t(1;1o). Daraufhin konnte auch der Befund beim Feten als balanzierte Translokation gesichert werden. Diese Schwangerschaft endete in der 32. Schwangerschaftswoche mit einer Totgeburt. Das Mädchen zeigte keine körper-

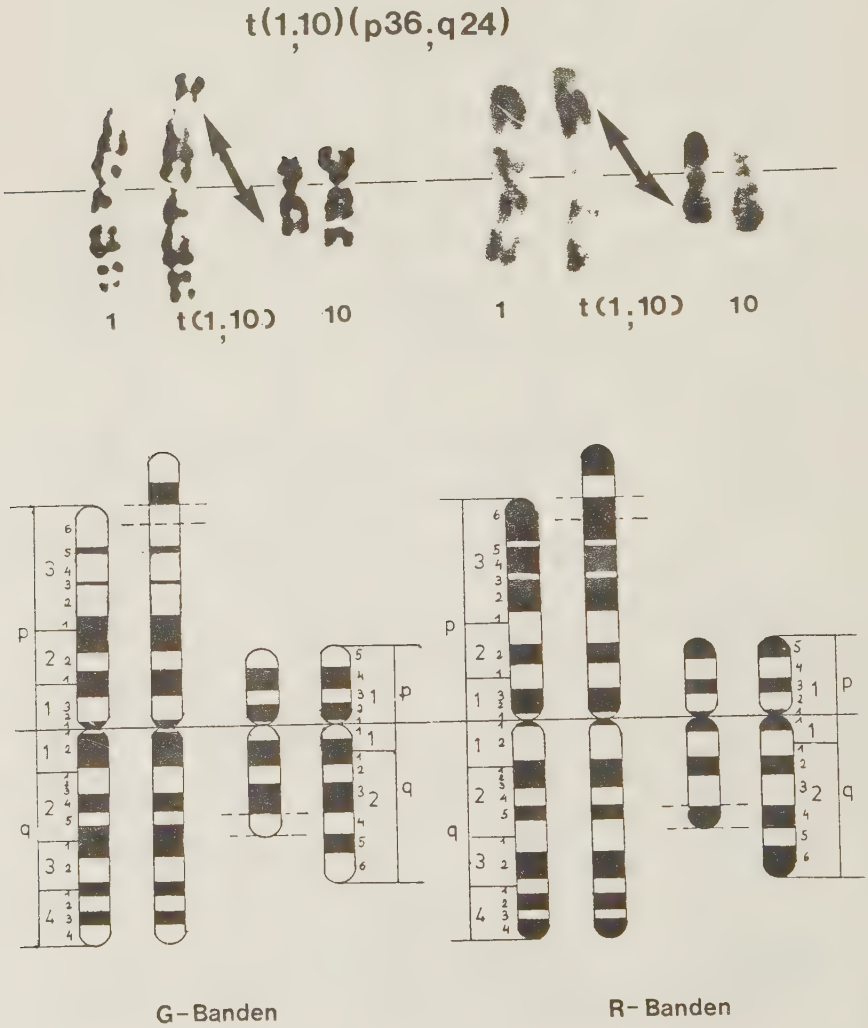
Abbildung 11 Stammbaum der Familie We.

Stammbaum der Familie We.



I/1	geb. 1897	II/5	geb. 1933	III/9	Totgeb. 1959	III/14	Abort 1974
II/1	" 1927	II/6	" 1935	III/1o	Abort 1961	III/2o	geb. 1955
II/2	" 1928	II/7	" 194o	III/11	" 1963	III/21	" 1965
II/3	" 1932.	II/8	" 1941	III/12	" 1964	III/31	" 1973
II/4	" 1934	II/9.	" 1947	III/13	" 1965	III/32	" 1974

Abbildung 12 Darstellung der Bruchpunkte von Familie We.



lichen Auffälligkeiten.

Die Familienuntersuchung des Ehemanns II/3 ergab eine Belastung durch die gleiche Translokation bei 3 jüngeren Schwestern II/6, II/8 und II/9 und bei einem älteren Bruder II/2. 3 weitere Geschwister sind chromosomal normal. Unter den 13 Schwangerschaften der Geschwister mit balanzierten Translokationen waren 5 Aborte aufgetreten, von 8 phänotypisch normalen Kindern konnten 2 (III/21 und III/31) ebenfalls als Translokationsträger ermittelt werden.

Da der Großvater I/1 einen normalen Karyotyp aufweist, ist anzunehmen, daß die verstorbene Großmutter I/2 Überträgerin der Translokations war. Aborte sind unter ihren Schwangerschaften nicht berichtet.

Bruchpunktbestimmung:

Für die Bruchpunktlokalisation wurden Lymphozytenzellkulturen von 3 verschiedenen Mitgliedern der Familie We. verwendet. Es kamen 5 Beispiele der G-Bandentechnik und 1 R-Bandenbeispiel zur Darstellung (Abb. 12 und 12a).

Die Chromosomenuntersuchung zeigte in allen untersuchten Zellen der Carrier, daß ein Segment am langen Arm von Chromosom 10 fehlt und stattdessen auf den kurzen Arm von Chromosom 1 transloziert ist.

In der G-Banden und R-Bandentechnik ist der markante helle bzw. dunkle Bereich 1p32 - 1pter im Vergleich zum homologen Chromosom gleich groß. Der sich anschliessende G-dunkle/helle bzw. R-helle/dunkle Abschnitt konnte als terminales Langarmsegment von Chromosom 10 identifiziert werden.

Das deletierte Chromosom 10 endet in der G-Bandentechnik mit der dunklen Bande 10q32. In der R-Bandentechnik schließt das verkürzte Chromosom 10 am langen Arm ebenfalls mit einer dunklen Bande ab.

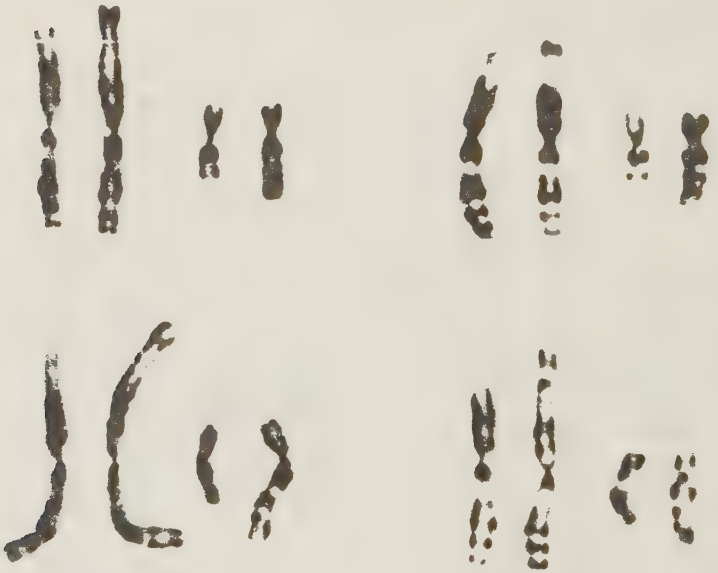
Der Bruchpunkt wird in 1p36 und 10q24 vermutet. Da

auf Grund des Färbeverhaltens die Banden 1p36 und 1o q24 weder in der G- noch in der R-Bandenfärbung eindeutig unterschieden werden können, ist eine genaue Bruchpunktlokalisation innerhalb der betroffenen Banden nicht möglich.

Die reziproke Translokation wird folgendermaßen beschrieben:

Kurzform: t(1;1o)(p36;q24)
Langform: 1pter -- 1p36 :: 1oq24 -- 1oqter
1opter -- 1oq24 :: 1p36 -- 1pter

Abbildung 12a Weitere Chromosomenbeispiele der Familie We.



5.1.3. Fallbeschreibung der Familie L.
t(4;6)

Bei der Probandin III/6 wurde im Jahr 1977 eine Chromosomenuntersuchung aus Lymphozytenkulturen wegen 4 vorangegangener Aborte (1971, 1972, 1973 und 1974) durchgeführt. Dabei wurde eine balanzierte Translokation t(4;6) entdeckt, die später auch bei der älteren Tochter IV/3 der Probandin, bei der jüngsten Tochter IV/8 (nach pränataler Diagnose) und bei der Mutter II/6 der Probandin nachgewiesen wurde.

Die jüngste Tochter IV/8 zeigte bei der Geburt eine ausgeprägte Thoraxasymmetrie, der eine unilaterale Rippenaplasie zugrunde lag. Es gab keine äußerlich erkennbaren Hautdefekte, die auf die Fruchtwasserpunktion zurückzuführen gewesen wären. Nach einer korrigierenden Thorakoplastik zeigt das Kind heute einen unauffälligen geistigen und körperlichen Entwicklungsstand.

Einen normalen Karyotyp fand man in fetalem Abortmaterial (IV/6), bei einer jüngeren, geistig behinderten Schwester III/4, sowie bei einem Cousin III/1 der Probandin und bei dessen Tochter (pränatale Diagnose).

Bruchpunktbestimmung:

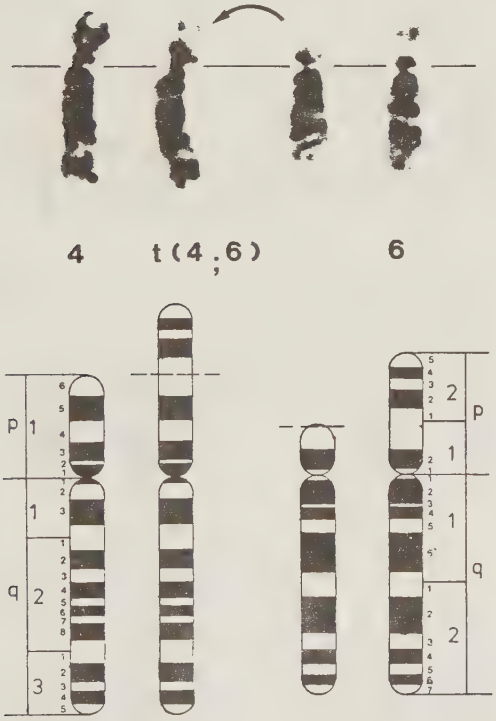
Für die Bruchpunktbestimmung werden Beispiele der G-Bandentechnik aus Lymphozytenkulturen der Probandin Frau L. herangezogen (Abbildung 14/a). Die versuchte R-Bandenfärbung erbrachte keine verwertbaren Ergebnisse.

Das Karyogramm zeigt neben je einem normalen Chromosom 4 und Chromosom 6 ein Chromosom 4 mit verlängertem Kurzarm und ein Chromosom 6 mit verkürztem Kurzarm. Dies wurde als balanzierte Translokation t(4;6) interpretiert.

Genauere strukturelle Untersuchungen zeigten, daß an Chromosom 4 auf die dunkle G-Bande 4p15 eine breite, helle Zone folgt; diese ist farbmäßig in einen proximalen grauen Bereich, der in Größe und Anfärbbarkeit der

Abbildung 13 Stammbaum der Familie L.

Abbildung 14 Darstellung der Bruchpunkte der Familie L.



Bande 4p16 entspricht, und in einen distalen sehr hellen Bereich geteilt, der zusammen mit dem darauffolgenden G-dunklen Abschnitt als der distale Kurzarm von Chromosom 6 identifiziert werden konnte.

Am translozierten Chromosom 6 schließt sich an die G-dunkle Bande 6p12 ein sehr heller Bereich an, dessen Länge etwa der Hälfte der G-hellen Bande 6p21 des homologen Chromosoms 6 entspricht. Dies bedeutet, daß die distale Hälfte dieser Bande 6p21 dem beschriebenen distalen, sehr hellen Bereich auf Chromosom 4 entspricht. Der Bruchpunkt ist in der Mitte der Bande 6p21 anzunehmen.

Der Bruchpunkt auf Chromosom 4 ist folglich ganz terminal in der Bande 4p16 anzunehmen.

Die vermutete reziproke Translokation des terminalen Kurzarmabschnitts von Chromosom 4 auf Chromosom 6p ließ sich zytogenetisch nicht nachweisen.

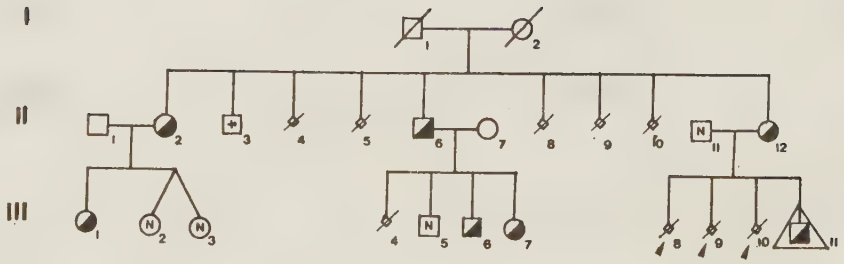
Die Translokation kann folgendermaßen beschrieben werden:

Kurzform: t(4;6)(pter;p2105)
Langform: 6pter -- 6p21 :: 4pter -- 4qter
4pter :: 6p21 -- 6qter

Abbildung 14a Weitere Chromosomenbeispiele der Familie L.

Abbildung 15 Stammbaum der Familie D.

Stammbaum der Familie D.



II/2 geb. 1927	III/1 geb. 1957	III/7 geb. 1972
II/6 " 1933	III/2 " 1959	III/8 Abort 1971
II/12 " 1935	III/3 " 1959	III/9 " 1974
	III/5 " 1965	III/10 " 1975
	III/6 " 1968	III/11 geb. 1978

5.1.4. Fallbeschreibung der Familie D.
t(1o;17)

Wegen 3 vorangegangener Aborte (1971, 1974 und 1975) wurde bei der Probandin II/12 im Jahr 1975 eine Chromosomenanalyse aus Lymphozyten durchgeführt. Dabei fand man eine balanzierte Translokation, die später auch bei ihrem Sohn (III/11)(pränatale Diagnose), sowie bei ihrer älteren Schwester (II/2) und deren ältester Tochter (III/1), sowie bei dem Bruder (II/6) der Probandin und bei 2 seiner Kinder (III/6 und III/7) nachgewiesen wurde.

Die Eltern (I/1 und I/2) der Probandin waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits verstorben, so daß eine Chromosomenanalyse nicht mehr möglich war. Es wurden neben den 3 balanzierten Carriern 5 Aborte und 1 frühkindlich verstorbener Knabe in dieser Generation bekannt.

Bruchpunktbestimmung:

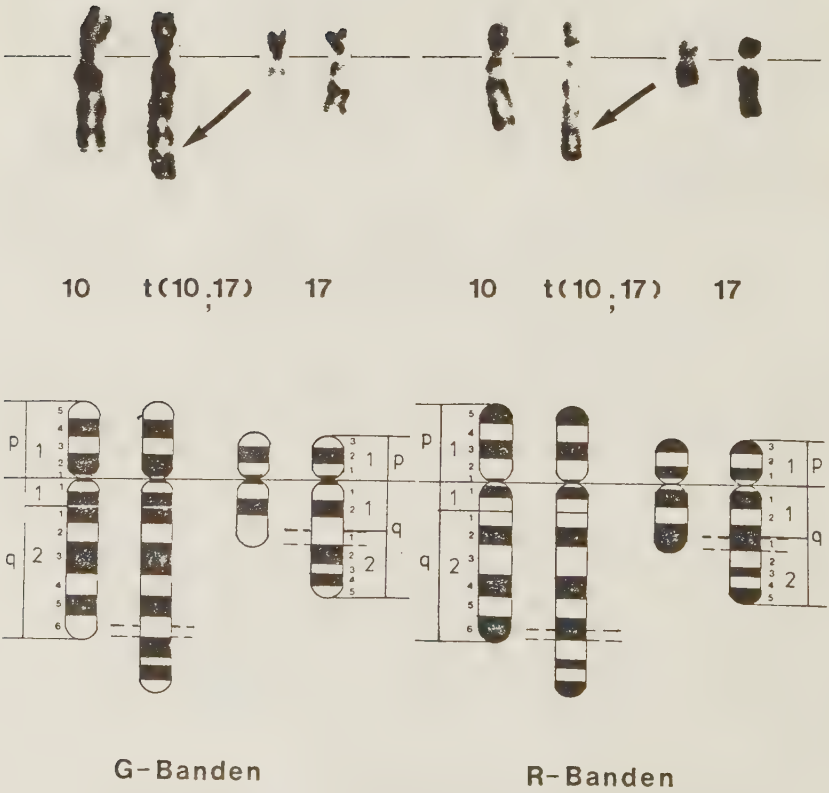
Zur Bruchpunktlokalisation wurden Beispiele von 4 verschiedenen Translokationsträgern dieser Familie verwendet. Es werden 5 Beispiele der G-Bandentechnik und 5 R-Bandenbeispiele dargestellt.

Die G- und R-Bandenfärbung zeigt neben einem unauffälligen Chromosom 1o und 17 ein am langen Arm verlängertes Chromosom 1o und ein am langen Arm verkürztes Chromosom 17.

Die detaillierte zytogenentische Untersuchung ergab, daß auf dem strukturell veränderten Chromosom 1o der gesamte Langarmbereich bis zur dunklen R-Bande 1oq26 erhalten ist. Es folgt ein G- dunkel/hell/dunkel/heller, R-hell/dunkler Abschnitt, der als distaler Langarmabschnitt von Chromosom 17 (17q22-17qter) identifiziert werden konnte.

Das translozierte Chromosom 17 endet mit der breiten G-hellen Bande 17q21, die vermutlich in ihrer vollen Länge erhalten ist.

Abbildung 16 Bruchpunktdarstellung der Familie D.



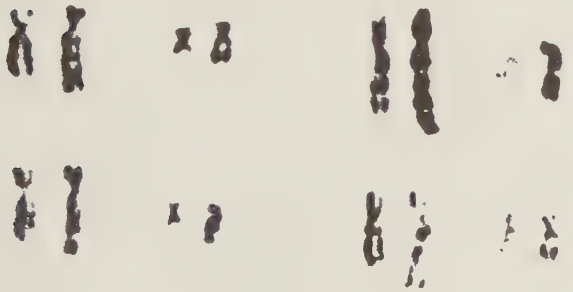
Die Bruchpunkte werden am Übergang der Banden 17q21 und 17q22 und in 10qter angenommen, obwohl wegen des gleichen Färbeverhaltens der Banden 17q21 und 10q26 nicht sicher auszuschließen ist, daß die Bruchpunkte innerhalb der Banden liegen.
Die Reziprozität ließ sich zytogenetisch nicht eindeutig nachweisen.

Die Translokation kann folgendermaßen beschrieben werden:

Kurzform: t(10;17)(q26;q21)
Langform: 10pter -- 10q26 :: 17q21 --17qter
17qter -- 17q21 :: 10q26 --10qter

Abbildung 16a Weitere Chromosomenbeispiele der Familie D.

G-Banden



R-Banden

Abbildung 17 Stammbaum der Familie H.

5.1.5. Fallbeschreibung der Familie H. t(1;3;4)

Die Chromosomenanalyse der Eheleute H. (II/1 und II/2) aus Lymphozyten wurde wegen 4 vorangegangener Aborte in der 2.-2o. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Es wurde der Ehemann als Träger einer balanzierten Translokation zwischen 3 Chromosomen ermittelt.

Die Translokation wurde bei keinem weiteren Familienmitglied gefunden, so daß von einer de novo Entstehung ausgegangen werden muß.

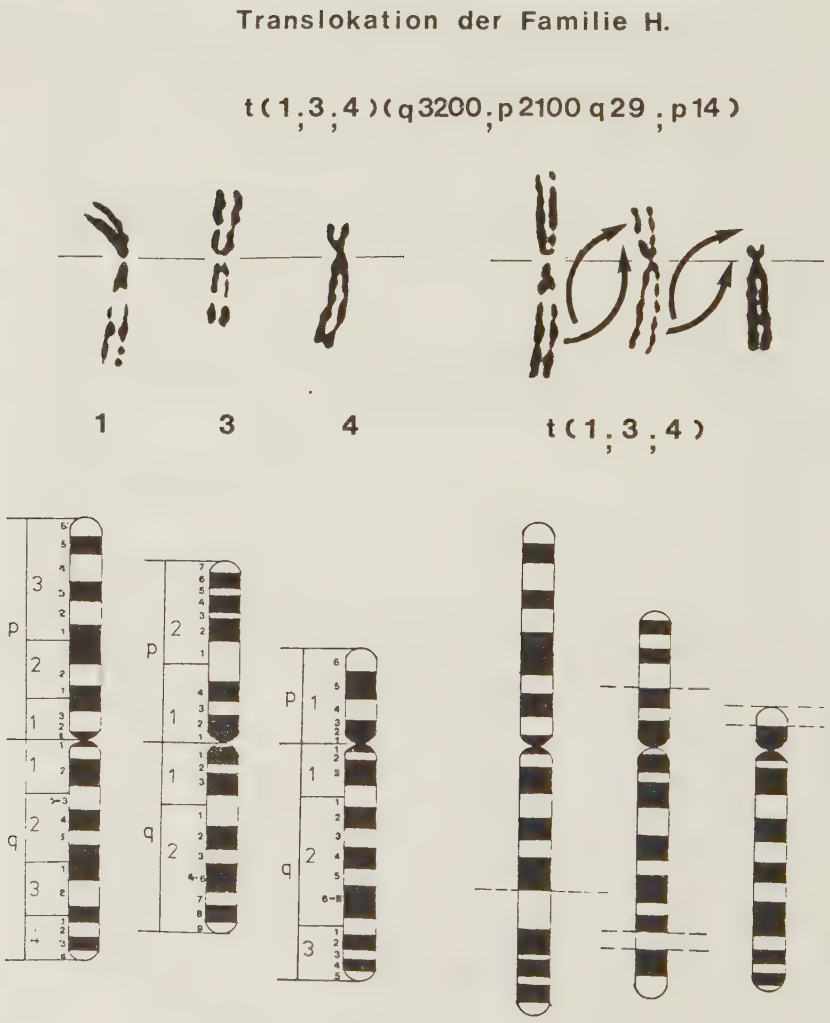
Bruchpunktbestimmung:

Zur Bruchpunktbestimmung wurden 5 Metaphaseplatten Beispiele von Lymphozytenkulturen des Probanden II/1 verwendet. Eine R-Bandenfärbung stand nicht zur Verfügung.

Die G-Bandenanalyse zeigt eine veränderte Bandenstruktur bei je einem Chromosom 1, 3 und 4.

Bei einem Chromosom 1 ist der distale Langarmabschnitt verändert, wobei der Abschnitt 1q32-1qter fehlt und durch eine sehr breite helle G-Bande mit einem breiten dunklen Abschnitt und eine schmale helle terminale Bande ersetzt ist. Dieser Abschnitt konnte als der distale Kurzarmabschnitt von Chromosom 3(3p21oo-3pter) identifiziert werden. Umgekehrt findet man am kurzen Arm von Chromosom 3, im Anschluß an die dunkle G-Bande 3p14 (3p21oo), den distalen Langarmabschnitt 1q32oo-1qter. Außerdem hat das ursprünglich metazentrische Chromosom 3 durch eine Verlängerung des q-Armes ein submetazentrisches Aussehen erhalten. Der lange Arm ist bis einschließlich des G-dunklen Bandenkomplexes 3q22-3q28 erhalten. Daran schließt sich ein hell/dunkel/helles Segment an, das als distaler Kurzarmabschnitt von Chromosom 4 identifiziert wurde (4p14-4pter).

Abbildung 18 Darstellung der Bruchpunkte der Familie H.



Am Kurzarmabschnitt von Chromosom 4 kann im Anschluß an die G-dunkle Bande 4p13 eine terminale helle Bande nachgewiesen werden, deren Länge mit der Bandenlänge von 4p14 übereinstimmt. Der distale Rest des kurzen Armes hingegen fehlt. Da die hellen G-Banden 3q29 und 4p14 mit der G-Bandentechnik nur schwer unterschieden werden können, kann der Bruchpunkt innerhalb dieser Banden nicht eindeutig bestimmt werden.

Die Translokation kann folgendermaßen beschrieben werden:

Kurzform: t(1;3;4)(1q3200;3p2100-3q29;4p14)
Langform: 1pter -- 1q3200 :: 3p2100 -- 3pter
1qter -- 1q3200 :: 3p2100 -- 3q29 :: 4p14 --4pter
4qter -- 4p14 :: 3q29 -- 3qter

Abbildung 18a Weitere Chromosomenbeispiele der Familie H.

Abbildung 19 Stammbaum der Familie B.

5.2. Familiäre balanzierte reziproke Translokationen bei vorangegangenen fehlgebildeten Kindern

5.2.1. Fallbeschreibung der Familie B. t(4;21)

Anlaß zur Chromosomenuntersuchung aus Lymphozytenkulturen der Probandin II/2 im Jahr 1975 war der Verdacht auf ein Down-Syndrom bei ihrem Sohn III/1. Man fand eine balanzierte Translokation, die bei einer erneuten Schwangerschaft 1977 zur Chromosomenuntersuchung der fetalen Fruchtwasserzellen(III/3) führte. Es zeigte sich, daß das Derivat 4 durch Adjacent-1-Segregation vererbt worden war und zur partiellen Trisomie 21 geführt hatte. Den gleichen unbalanzierten Karyotyp entdeckte man auch in den Lymphozytenkulturen des Indexpatienten (III/1), sowie 1980 in Amnionzellen der letzten Schwangerschaft III/5 (pränatale Diagnose).

Zwischen den untersuchten Schwangerschaften lag ein induzierter Abort (1976), sowie ein Spontanabort in der 14 Schwangerschaftswoche (1979).

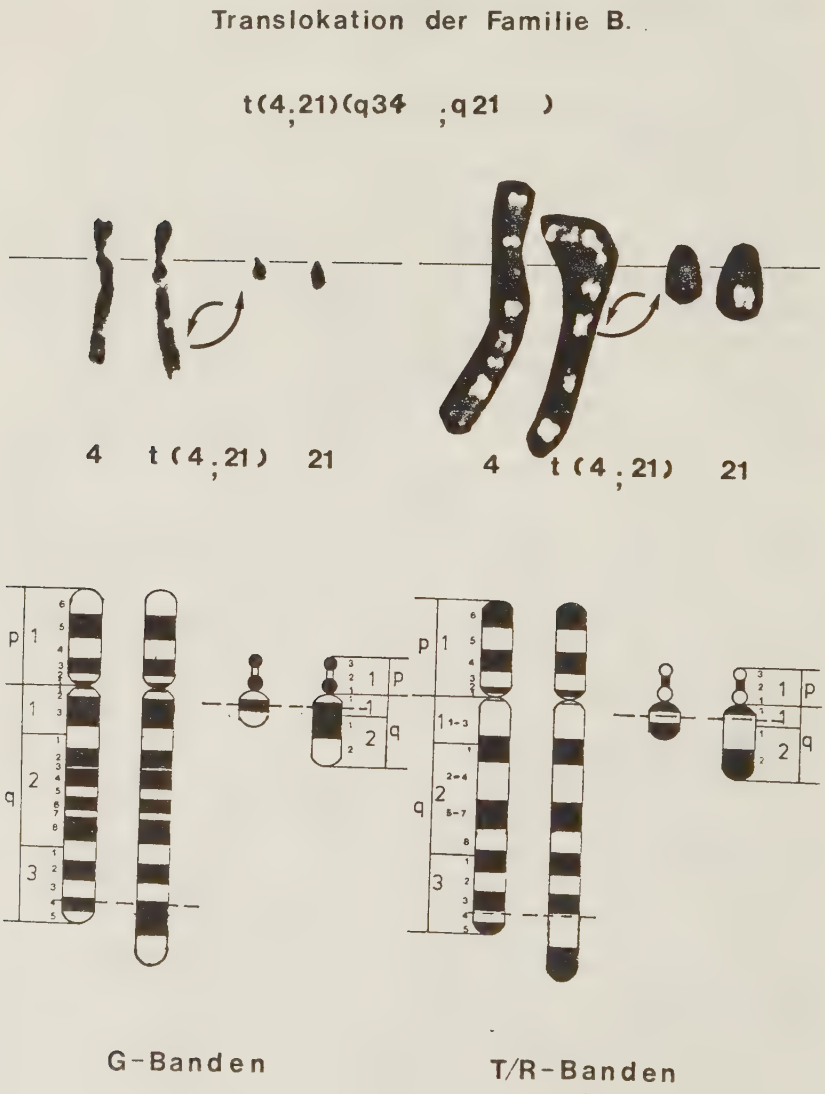
Der Bruder II/1, sowie der Vater I/1 der Probandin haben einen normalen Karyotyp, die Mutter I/2 konnte nicht untersucht werden.

Bruchpunktbestimmung:

Für die Bruchpunktlokalisation wurden Prophase-und Metaphasechromosomen aus Lymphozytenkulturen der Probandin II/2 verwendet. In Abbildung 20 und 20a werden Beispiele der betroffenen Chromosomen in der G- und R-Bandentechnik (Giemsa- und Acridine-Orangefärbung) dargestellt.

Mit beiden Untersuchungstechniken fällt eine konstante Verkürzung eines Chromosomes 21 auf. Die für Chromosom 21 in der R-Bandenfärbung typische terminale dunkle bzw. stark floureszierende Bande 21q22 fehlt in einem Homologen und ist durch eine kleine dunkle bzw. schwach fluo-

Abbildung 2o Darstellung der Bruchpunkte in Familie B.



reszierende Bande ersetzt. Der darauffolgende distale R-helle bzw. nicht fluoreszierende Abschnitt des translozierten Chromosoms erscheint im Vergleich zum homologen Chromosom verkleinert.

Am translozierten Chromosom 4 erkennt man in der R-Bandenfärbung (Prometaphasebeispiel) am langen Arm die stark fluoreszierende deutlich zweigeteilte Bande 4q31. Daran schließt sich ein langer, schwach fluoreszierender Abschnitt an, in dessen Mitte eine schmale, etwas stärker fluoreszierende, zweigeteilte Bande, vermutlich 4q33, zu erkennen ist. Es folgt ein nicht fluoreszierender Abschnitt, der in seiner Größe fast der Bande 21q21 entspricht. Die Bande 4q35 fehlt, stattdessen findet man die deutlich zweigeteilte, stark fluoreszierende Bande 21q22.

Die Bruchpunkte liegen demnach am Chromosom 4 im proximalen Bereich der Bande 4q34 (4q3401) und am Chromosom 21 im proximalen Bereich der Bande 21q21 (21q2101).

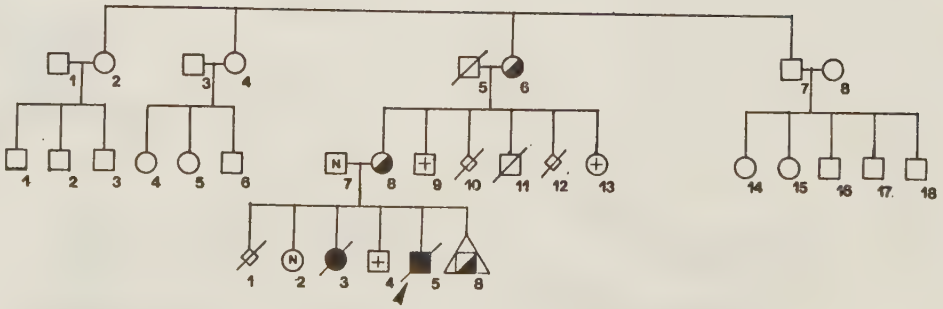
Die reziproke Translokation kann folgendermaße beschrieben werden:

Kurzform: t(4;21)(q34;q21)
Langform: 4pter -- 4q34 :: 21q21 -- 21qter
21pter -- 21q21 :: 4q34 -- 4qter

Abbildung 20a Weitere Chromosomenbeispiele der Familie B.

Abbildung 21 Stammbaum der Familie W.

Stammbaum der Familie W.



II/7	geb.	1937	III/1	Abort	1965
II/8	"	1942	III/2	geb.	1966
			III/3	"	1967 gest. 1976
			III/4	"	1970 " 2 Std. post.
			III/5	"	1974 " 1976
			III/6	"	1978

5.2.2. Fallbeschreibung der Familie W. t(5;1o)

Zahlreiche degenerative Stigmata führten zur Chromosomenanalyse aus Lymphozytenkulturen des Patienten III/5. Besonders auffällig waren sein langer, schmaler Schädel, tief und schräg angesetzte Ohren, hohe Augenbrauenbögen, die sich bis zur tief eingesunkenen Nasenwurzel hinzogen, ein leichter Hypertelorismus, eine breite kurze Nase, betonte Wangensäcke, ein etwas verlängertes Philtrum, ein breiter Mund mit schmalen Lippen, ein hoher Gaumenbogen, eine mandibuläre Retrognathie, ein Kryptorchismus, Plattfüße und kurze 5. Finger und Zehen.

Man fand ein strukturell verändertes Chromosom, dessen Herkunft nach der Entdeckung der mütterlichen Translokation t(5;1o) geklärt werden konnte. Der Indexpatient (III/5, geb. 1974) hatte, ebenso wie seine Schwester (III/3, geb, 1967) das Derivat 5 der mütterlichen Translokation durch Adjacent-1-Segregation geerbt, was zu einer partiellen Trisomie 1op geführt hatte. Beide Kinder starben im Alter von 2 bzw. 9 Jahren.

Außer bei der Mutter II/8 konnte die balanzierte Translokation noch bei ihrem jüngsten Sohn (III/8, geb. 1978) (pränatale Diagnose), sowie bei ihrer eigenen Mutter I/6 nachgewiesen werden.

Von den phänotypisch normalen Geschwistern der Probandin verstarb ein Bruder (II/9) postnatal, ein weiterer II/11 mit 3o Jahren an den Folgen eines Verkehrsunfalles und eine Schwester (II/13) 2 Monate nach der Geburt. 2 Schwangerschaften der balanzierten Großmutter endeten mit einem Abort.

Von den phänotypisch normalen Kindern der Probandin hat eine Tochter (III/2, geb. 1966) einen normalen Chromosomensatz, ein weiterer Sohn(III/4) starb 197o 2 Stunden nach der Geburt infolge einer respiratorischen In-

Abbildung 22 Darstellung der Bruchpunkte der Familie W.

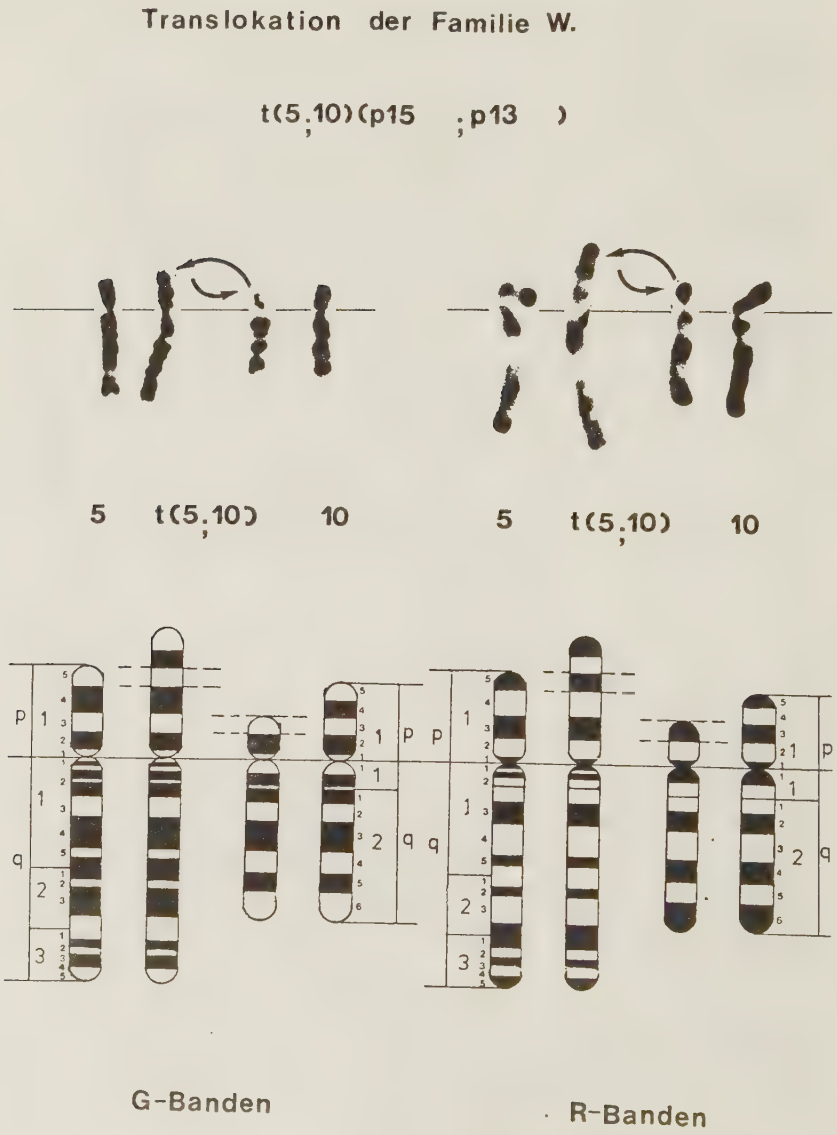
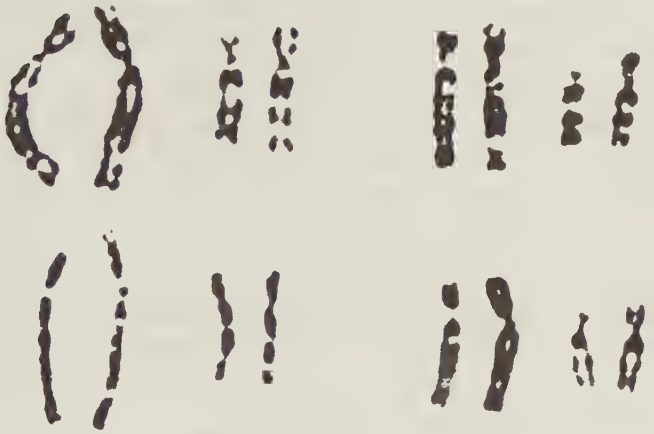


Abbildung 22a Weitere Chromosomenbeispiele der Familie W.



suffizienz; außerdem wurde 1 Abort bekannt.

Weitere Verwandte konnten nicht untersucht werden.

Bruchpunktbestimmung:

Zur Bruchpunktlokalisation wurden Metaphasechromosomen aus Lymphozytenkulturen der Probandin Frau W. (II/8) untersucht. Zur Abbildung kamen 5 Beispiele der G-Bandentechnik und 1 Beispiel der R-Bandentechnik.

Das Karyogramm zeigt neben je einem normalen Chromosom 5 und 1o ein Chromosom 5 mit verlängertem Kurzarm und ein ein Chromosom 1o mit verkürztem Kurzarm.

Am strukturell veränderten Chromosom 5 erkennt man noch die breite, dunkle G-Bande 5p14, die in Größe und Anfärbbarkeit der Bande des homologen Chromosoms entspricht. Es folgt eine größere, helle, eine schmale dunkle und wiederum eine schmale helle G-Bande. In der R-Bandentechnik erkennt man umgekehrt nach der breiten hellen Bande

5p14 eine dunkel/hell/dunkle Bandenfolge. Es kann nicht eindeutig geklärt werden, ob es sich bei der hellen G-Bande im Anschluß an 5p14 um die Bande 5p15 oder 10p13 oder um zusammengesetzte Teile dieser Banden handelt. Der distal anschließende Abschnitt entspricht im Bandenmuster dem Segment 10p14-10pter.

Am translozierten Chromosom 10 findet man im Anschluß an die schwach dunkle G-Bande 10p12 eine helle Bande. Es handelt sich entweder um die Bande 10p13 oder 5p15 oder um Anteile beider Banden.

Die reziproke Translokation wird beschrieben:

Kurzform: t(5;10)(p15;p13)
Langform: 10pter -- 10p13 :: 5p15 -- 5qter
5pter -- 5p15 :: 10p13 --10qter

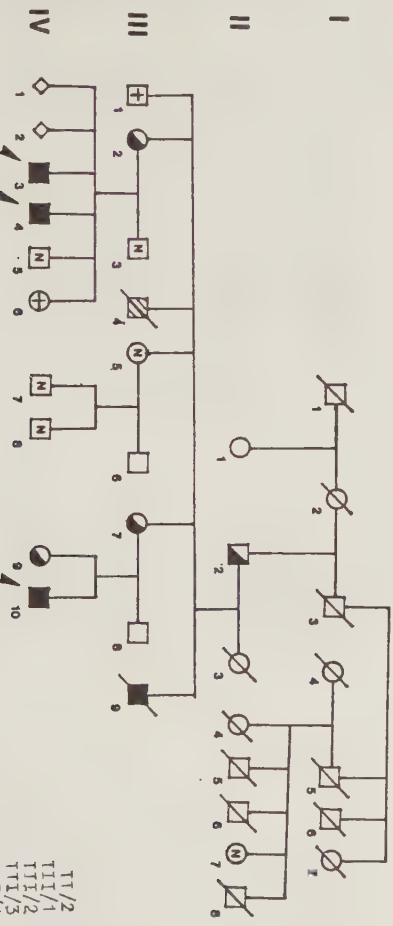
5.2.3. Fallbeschreibung der Familie A. t(5;15)

Die Chromosomenuntersuchung aus Lymphozytenkulturen des Patienten IV/3 wurde auf Veranlassung seiner Mutter (III/2, geb. 1931) durchgeführt, nachdem zu ihren 2 gleichartig behinderten Kindern (IV/3 , geb. 1953 und IV/4, geb. 1954) in der Familie noch ein drittes gleichartig behindertes Kind (IV/10, geb. 1970) geboren wurde.

Man fand ein am p-Arm verlängertes Chromosom 15. Dieses Segment konnte nach Entdeckung der mütterlichen Translokation t(5;15) als distaler Kurzarmabschnitt von Chromosom 5 identifiziert werden. Die gleiche balanzierte Translokation konnte auch bei einer jüngeren Schwester (III/7, geb. 1939), deren Tochter (IV/9, geb. 1965) und beim Vater (II/7, geb. 1907) gefunden werden.

Die 3 lebenden gleichartig behinderten Kinder (IV/3, IV/4 und /V/10) hatten alle durch Adjacent-1-Segregation das Derivat der mütterlichen Translokation geerbt

Abbildung 23 Stammbaum der Familie A.



II/2 geb. 1907
III/1 " 1931 gest. 1931
III/2 " 1933
III/3 " 1931
III/4 " 1935 " 1939
III/7 " 1939
III/9 " 1941 " 1965
IV/1 Abort
IV/2 Abort
IV/3 geb. 1953
IV/4 " 1954
IV/5 " 1956
IV/9 " 1965
IV/10 " 1975

und haben eine partielle Trisomie 5p. Die Kinder fielen durch frühzeitige epileptiforme Krämpfe auf und zeigen eine starke geistige (IQ nicht höher als 49) und körperliche Retardierung. Phänotypisch auffällig ist eine maxilläre Retrognathie bei prognather Mandibula, ein disproportioneller Minderwuchs mit einem relativ langen Rumpf in Bezug auf die Extremitäten, eine Brachymesophalangie und Pedes plani mit Sandalenlücke.

Wegen übereinstimmender Phänotypmerkmale ist auch der jüngste Bruder (III/9, geb.1944) der Mutter als unbalanzierter Träger der Translokation anzusehen. Er starb im Alter von 21 Jahren, vor Entdeckung der familiären Belastung.

Der jüngere Bruder (III/3, geb. 1935) starb im Alter von 4,5 Jahren. Er soll hypoton, motorisch extrem eingeschränkt und geistig wie körperlich retardiert gewesen sein. Photographien lassen den Verdacht auf ein Cri-du-Chat-Syndrom aufkommen(Dissertaion U.Blum, München 1982). Er hätte demnach das Derivat 5 der väterlichen Translokation geerbt, was zu einer Monosomie 5p geführt hat.

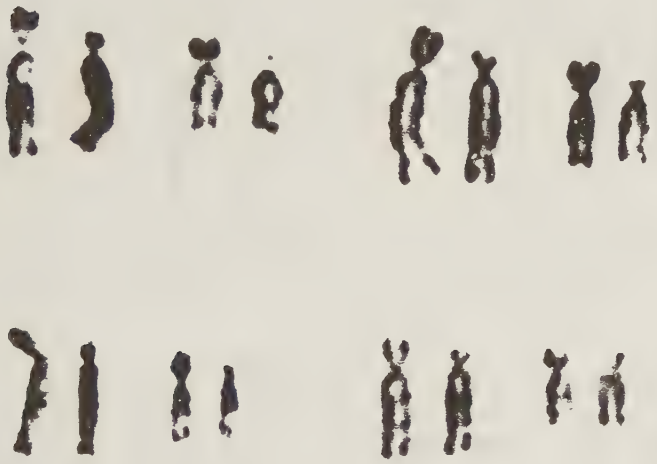
Der älteste Bruder (III/1, geb. 1931) der Mutter starb im Alter von 3 Monaten. Auch dieser Junge soll auffällig leise, hypoton und bewegungsarm gewesen sein.

Einen normalen Chromosomensatz fand man bei einer Cousine (II/7) des Vaters, sowie bei der mittleren Schwester (III/5) der Mutter und deren Töchtern (IV/7 und IV/8); außerdem noch bei dem dritten Sohn (IV/5) der Mutter.

Die letzte Schwangerschaft der Mutter (III/2) führte 1958 zur Geburt eines Mädchens (IV/6) mit einer Ösophago-Analatresie. Postoperativ verstarb das Kind im Alter von 4 Tagen. Weiterhin wurden noch 2 Aborte bekannt (IV/1 und IV/2).

Weitere Familienmitglieder konnten nicht untersucht werden.

Abbildung 24a Chromosomenbeispiele der Familie A.

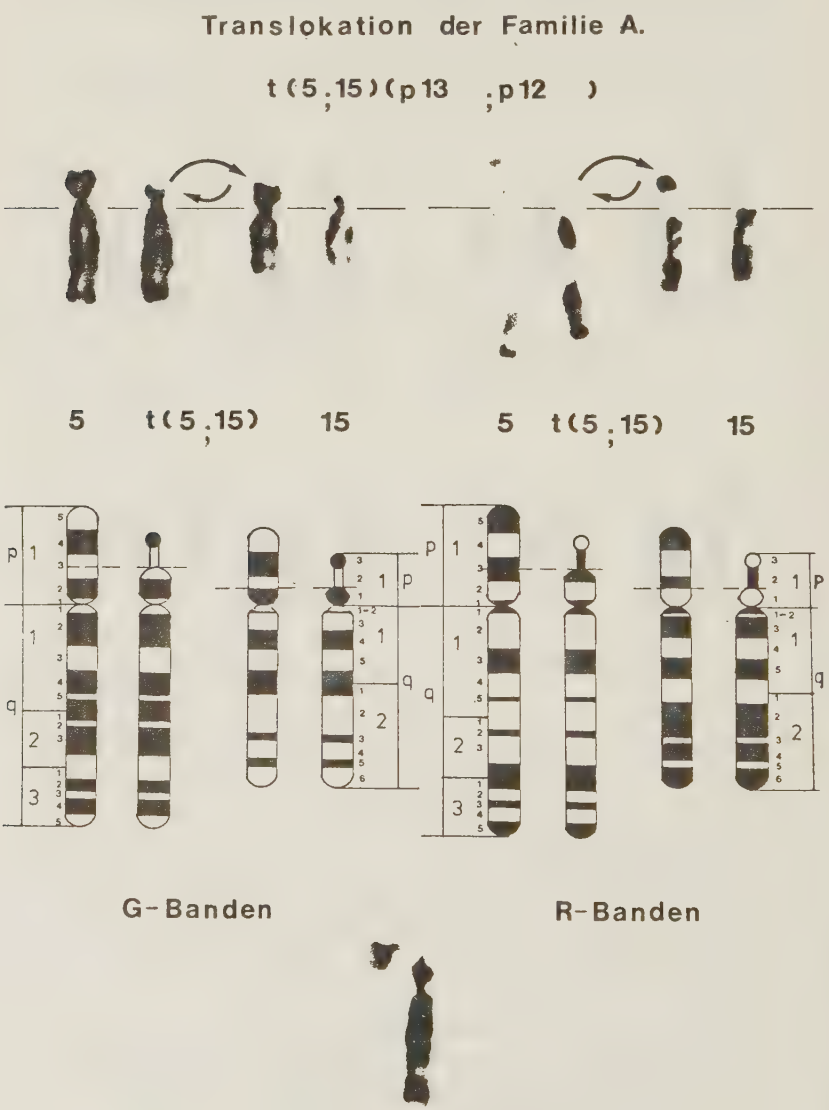


Bruchpunktbestimmung:

Zur Bruchpunktlokalisation wurden Metaphasechromosomen aus Lymphozytenkulturen der Probanden II/2, III/2 und III/7 herangezogen. Es werden 5 Beipiele der G-Bandentechnik und 1 R-Bandenbeispiel dargestellt.

Die Chromosomenuntersuchung ergab neben einem normalen Chromosom 5 und 15 ein weiteres akrozentrisches Chromosom, dessen q-Arm dem langen Arm von Chromosom 5 entspricht und ein metazentrisches Chromosom, dessen q-

Abbildung 24 Darstellung der Bruchpunkte der Familie A



Arm dem langen Arm von Chromosom 15 entspricht.

Der kurze Arm des deletierten akrozentrisch erscheinenden Chromosoms 5 scheint einschließlich der schmalen dunklen G-Bande 5p12 erhalten zu sein. Dieses Chromosom geht mit anderen akrozentrischen Chromosomen Satellitenassoziationen ein, was in mehreren Metaphaseplatten gezeigt werden kann. Im R-Bandenbeispiel folgt auf die helle Bande 5p12 eine dunkle Bande, die größer erscheint als die homologe Bande 5p13, so daß man annehmen kann, daß dieser Bereich aus Teilen der Bande 5p13 und dem Satellitenstil 15p12-15pter zusammengesetzt ist.

Am Kurzarmabschnitt des metazentrisch erscheinenden Chromosoms 15 folgt auf die schmale G-dunkle Zentromerbande 15p11 eine schmale helle G-Bande, die in dieser Ausdehnung auf dem homologen Chromosom nicht zu finden ist und etwa halb so groß ist, wie die Bande 5p13 des homologen Chromosoms. Daran schließt sich der distale Kurzarmabschnitt von Chromosom 5 an.

Der Bruchpunkt liegt demnach ungefähr in der Hälfte der Bande 5p13 (5p1305) und am Übergang der Banden 15p11 und 15p12 (15p1200).

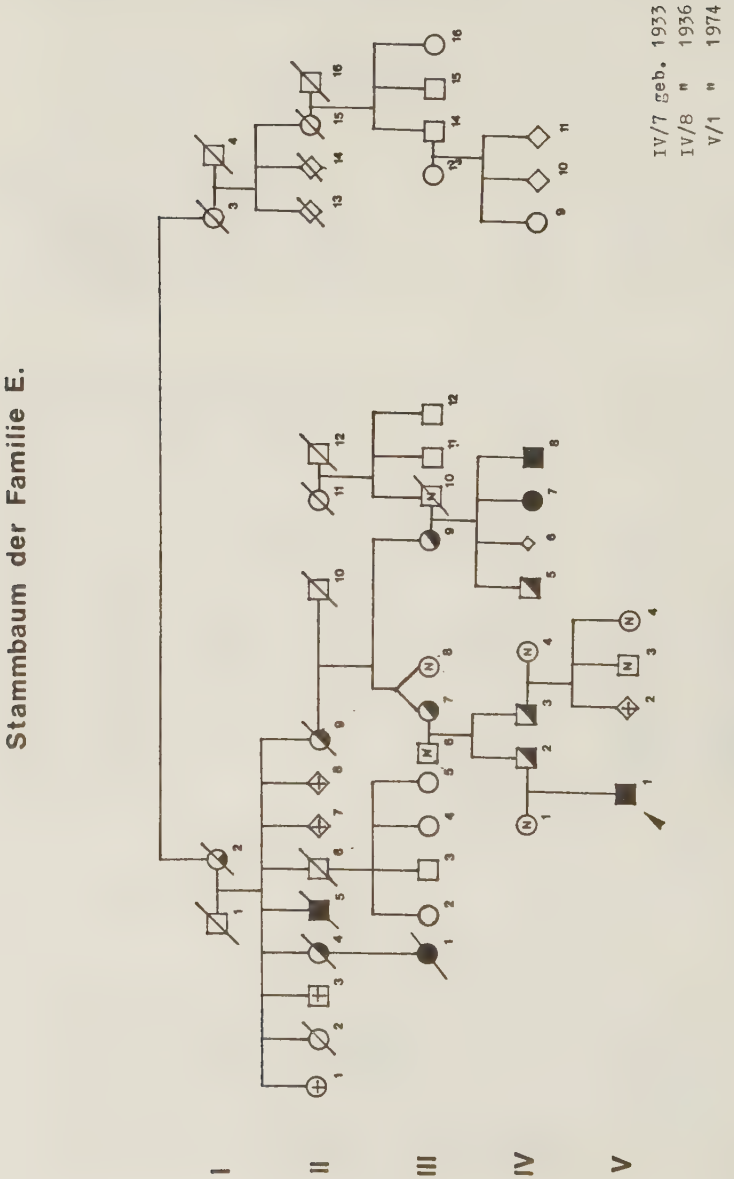
Die reziproke Translokation kann folgendermaßen beschrieben werden:

Kurzform: t(5;15)(p13;p12)
Langform: 15pter -- 15p12 :: 5p13 -- 5qter
5pter -- 5p13 :: 15p12 --15qter

5.2.4. Fallbeschreibung der Familie E. t(9;15)

Die Chromosomenanalyse aus Lymphozytenkulturen des Patienten V/1 (geb.1974) wurde wegen seines ungewöhnlichen Aussehens veranlaßt. Auffällig waren eine Micro- und Brachycephalie, Hydrocephalus internus und externus, Epikanthus und mongoloide Lidachsenstellung, große Nase

Abbildung 25 Stammbaum der Familie E.



mit breiter Nasenwurzel und -rücken, knollige Nasenspitze kurzes, scharf gezeichnetes Philtrum, kurze Integumentaloberlippe, breite Mundspalte, schmale Schleimhautunterlippe, tief angesetzte, große, breite Ohren mit prominenter Anthelix und nach hinten verbreiterter Concha, Penishypoplasie, Brachydaktylie mit hypoplastischen Nägeln, Kontraktionshaltung der Finger, Klinodaktylie der 5. Finger, kongenitale Hüftdysplasie, bilateraler Pes adduktus, Syndaktylie der Zehen dig. II und III, hypoplastische Fußnägel. Hinzu kam eine statomotorische Retardierung. In seinem Karyotyp findet man ein ungewöhnliches metazentrisches Chromosom, dessen Kurzarmabschnitt nach Entdeckung der väterlichen balanzierten Translokation t(9;15) als Kurzarmabschnitt von Chromosom 9 identifiziert wurde. Das Kind hat demnach das Derivat 9 durch Adjacent-2-Segregation geerbt, was zu einer kompletten Trisomie 9p geführt hat.

Die gleiche unbalanzieter Chromosomenstruktur findet sich noch bei 2 weiteren Verwandten (IV/7 geb.1933 und IV/8 geb.1936). Beide waren schon wenige Monate nach der Geburt phänotypisch auffällig und zeigen deutliche Zeichen des Trisomie 9p-Syndroms. Sie haben wie der Indexpatient das Derivat 9 der mütterlichen Translokation durch Adjacent-2-Segregation geerbt.

Einen balanzierten Chromosomensatz haben neben dem Vater (IV/2, geb.1943) des Indexpatienten auch sein Onkel (IV/3), seine Großmutter (III/7) und seine Großtante (III/9), sowie deren ältester Sohn(IV/5).

Aus der Familiengeschichte ist ferner bei einer Großtante (III/1) und bei einem Urgroßonkel (II/5) des Indexpatienten eine geistige Retardierung erinnerlich. Photographien lassen bei Beiden die charakteristischen Merkmale des Trisomie 9p-Syndroms erkennen. Da beide Verwandte bereits verstorben sind, konnte der zytogenetische Nachweis des Syndroms nicht erbracht werden. Es ist zu vermuten, daß die Translokation über die mütterlichen Carrier

II/9, I/2 und II/4 weitergegeben wurde.
Von einer weiteren Verwandten (IV/9) weiß man, daß sie auf Grund einer geistigen Retardierung nicht schulfähig ist. Da hier weder Photographien vorliegen, noch zytogenetische Untersuchungen durchführbar waren (eine weitere Familienforschung war hier nicht möglich) ist sowohl dieses Mädchen als Trägerin der Trisomie 9p als auch III/14, II/15 und I/3 als Translokationsträger nicht gesichert.

Insgesamt trat nur einmal eine Totgeburt (V/2) und ein Abort (IV/6) auf.

Bruchpunktbestimmung:

Zur Bruchpunktlokalisation wurden Metaphaseplatten aus Lymphozytenkulturen des Probanden IV/2 herangezogen. Es werden 5 Beispiele der G-Bandentechnik und 1 R-Bandenbeispiel dargestellt.

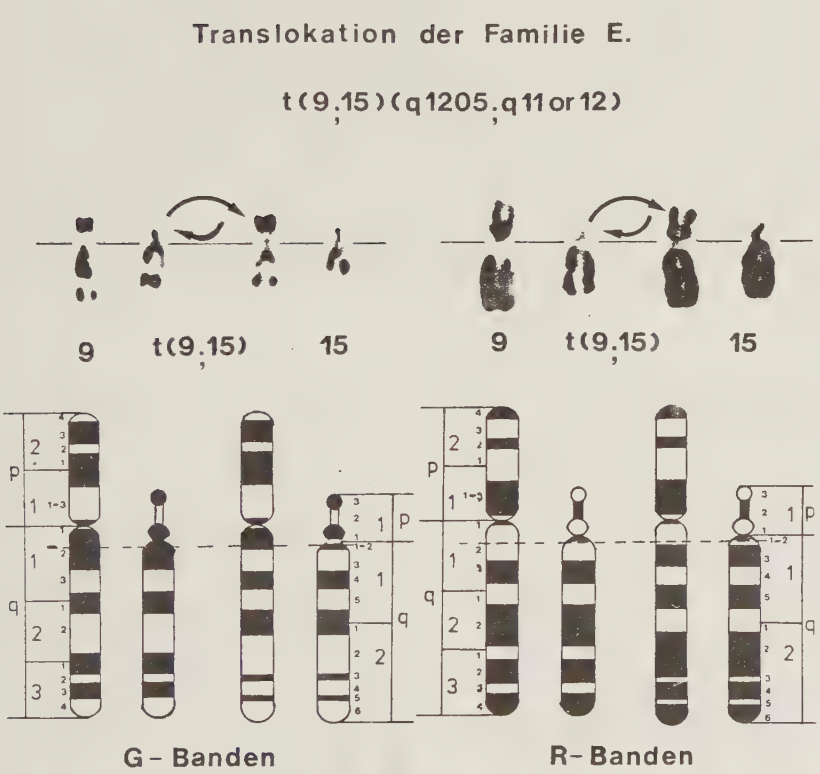
Die Karyogramme des Translokationsträgers zeigen neben je einem normalen Chromosom 9 und 15 ein ungewöhnliches akrozentrisches Chromosom, dessen Langarmabschnitt dem langen Arm von Chromosom 9 entspricht und ein ungewöhnliches metazentrisches Chromosom, dessen Langarm mit dem langen Arm eines Chromosom 15 identisch ist. Der Kurzarm dieses Chromosoms entspricht dem kurzen Arm von Chromosom 9.

Darüberhinaus bestehen verschiedene Satellitenassoziationen zwischen dem deletierten Chromosom 9p- und anderen akrozentrischen Chromosomen.

In der R-Bandenfärbung findet sich am Langarmabschnitt des deletierten Chromosoms 9 proximal der dunklen Bande 9q13 ein schmaler heller Bereich, der im Vergleich zur Bande 9q12 des homologen Chromosoms ungefähr um die Hälfte kleiner erscheint. Hierauf folgt unterhalb des Zentromers eine schmale dunkle R-Bande, das Zentromer und der kurze Arm eines akrozentrischen Chromosoms.

In der G-Bandentechnik folgt auf die dunkle Langarmbande

Abbildung 26 Darstellung der Bruchpunkte der Familie E.



9q21 ein schmaler heller Abschnitt, gefolgt vom Zentromerheterochromatin (9q12-cen) und der Kurzarmregion eines akrozentrischen Chromosoms.

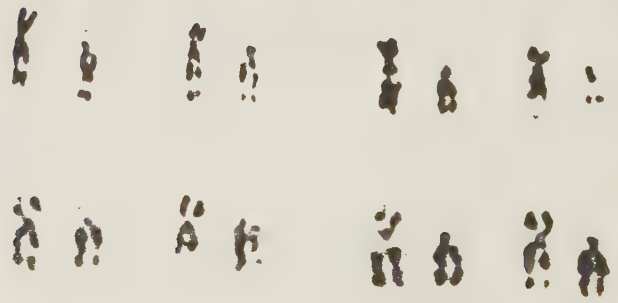
Am verlängerten Chromosom 15 folgt in der R-Bandentechnik auf die Bande 15q13 ein helles Bandenstück, das über die Zentromerregion reicht und dessen Langarmanteil breiter erscheint, als der Bandenabschnitt 15q12 und 15q11 des homologen Chromosoms. Hierbei handelt es sich vermutlich um die Hälfte der Bande 9q12. Es folgt das Zentromer und der gesamte Kurzarm von Chromosom 9.

Wegen der begrenzten Auflösbarkeit der Banden im zentromernahen Langarmabschnitt von Chromosom 15, läßt sich nicht klären, ob der Bruchpunkt in Chromosom 15 in 15q11 oder 15q12 liegt.

Die Translokation kann folgendermaßen beschrieben werden:

Kurzform: t(9;15)(q12;q11 or 12)
Langform: 15pter -- 15q11or12 :: 9q12 -- 9qter
9pter -- 9q12 :: 15q11or12 -- 15qter

Abbildung 26a Weitere Chromosomenbeispiele der Familie E.



5.2.5. Fallbeschreibung der Familie P.
t(1o;22)

Wegen einer vorausgegangenen Totgeburt (III/4, 1976) mit klinischem Verdacht auf ein Pätau-Syndrom wurde bei einer erneuten Schwangerschaft im Jahr 1978 eine Chromosomenuntersuchung aus Amnionzellen (pränatale Diagnose) durchgeführt. Dabei fand man einen weiblichen Karyotyp mit der balanzierten Translokation t(1o;22), die auch beim Vater (II/5, geb. 1947) entdeckt wurde. Zum errechneten Termin wurde ein phänotypisch unauffälliges Mädchen (III/6) geboren.

2 vorausgegangene Schwangerschaften hatten mit einem Spontanabort im ersten Schwangerschaftsdrittel geendet (1975 und 1977).

Der balanzierte Vater hat keine Geschwister.

Seine Mutter (I/2) hat einen normalen Chromosomensatz, sein Vater und 3 Geschwister seines Vaters sind verstorben. Bei einem Onkel väterlicherseits (I/5) hatte Kinderlosigkeit trotz Kinderwunsch bestanden. Die einzig noch lebende Tante hat ebenfalls einen normalen Karyotyp (I/1o).

Bruchpunktbestimmung:

Zur Bruchpunktlokalisation wurden Metaphasechromosomen aus der Lymphozytenkultur des Vaters II/5 herangezogen. Es werden 5 G-Bandenbeispiele dargestellt, eine R-Bandenanalyse konnte nicht vorgenommen werden.

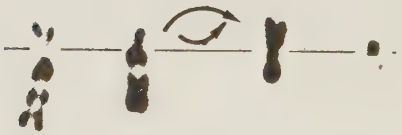
Das Karyogramm zeigt, daß sowohl ein Chromosom 22 als auch der gesamte Kurzarmbereich eines Chromosoms 1o fehlen und zu einem metazentrischen Chromosom, das in seiner Größe, nicht aber in seiner Anfärbbarkeit einem Chromosom der F-Gruppe entspricht, vereinigt sind.

Am translozierten Chromosom 22 befindet sich im Anschluß an die Zentromerfärbung der gesamte Kurzarm

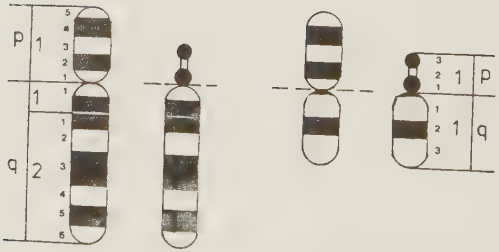
Abbildung 28 Darstellung der Bruchpunkte der Familie P.

Translokation der Familie P.

t(10;22)(p1100;p1100)



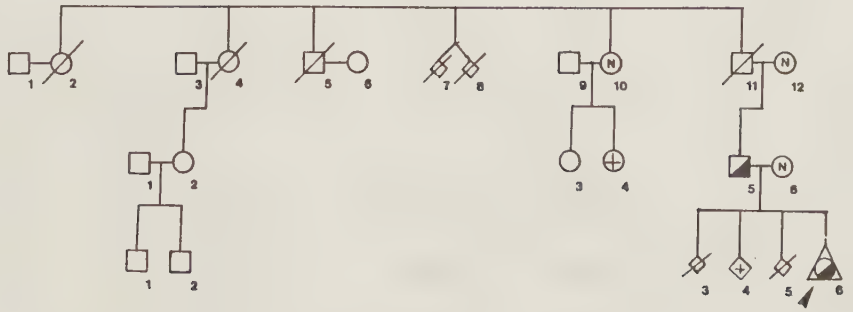
10 **t(10;22)** **22**



G-Banden

Abbildung 27 Stammbaum der Familie P.

Stammbaum der Familie P.



II/5 geb. 1947
II/6 " 195o
III/3 Abort 1975
III/4 Totge. 1976
III/5 Abort 1977
III/6 geb. 1978

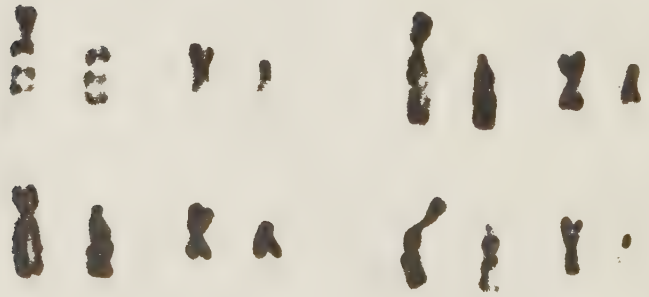
von Chromosom 1o (1op11-1opter).

Dementsprechend findet sich am deletierten Chromosom 1o im Anschluß an das Zentromer die Kurzarmregion von Chromosom 22 (p11-pter) mit deutlich dunklen terminalen Satelliten.

Die Translokation kann folgendermaßen beschrieben werden: werden:

Kurzform: t(1o;22)(p11;p11)
Langform 22pter -- 22p11 :: 1op11 -- 1oqter
1opter -- 1op11 :: 22p11 -- 22qter

Abbildung 28a Weitere Chromosomenbeispiele der Familie P.

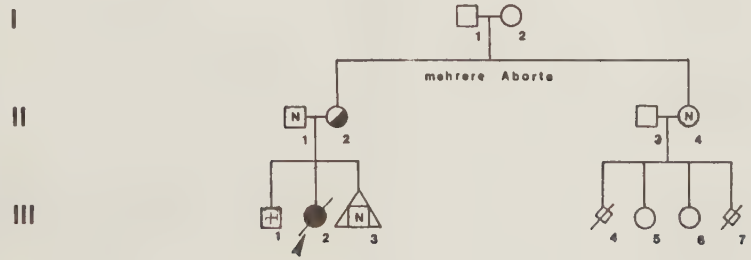


5.2.6. Fallbeschreibung der Familie M.
t(12;21)

Anlaß zur Chromosomenuntersuchung aus Lymphozyten der Patientin III/2(geb. 1975) waren folgende Stigmata: Breite Stirn und Backenregion, prominente Nasenwurzel, großer Mund mit prominenter Integumentaloberlippe und Schleimhautunterlippe, fehlgebildete Ohren, kurze und

Abbildung 29 Stammbaum der Familie M.

Stammbaum der Familie M.



II/1 geb. 1945
II/2 " 1948
II/4 " 194o
III/1 Totgeb. 1971
III/2 geb. 1975 gest. 1975
III/3 " 1977

breite Hände sowie eine Flexionshaltung der Finger. Das Kind war bei Geburt stark asphyktisch und starb nach 11 Tagen an schweren Herzmißbildungen.

Bei der Chromosomenuntersuchung entdeckte man ein ungewöhnliches metazentrisches Chromosom. Die darauffolgende Chromosomenuntersuchung der Eltern identifizierte die Mutter (II/2, geb.1948) als Trägerin der balanzierten Translokation t(12;21), die durch Adjacent-2-Segregation zur kompletten Trisomie 12p der Tochter geführt hat.

Vorausgegangen war bereits eine Schwangerschaft. Diese endete 1971 mit einer männlichen Totgeburt in der 4o. Schwangerschaftswoche. Wegen starker Mazeration konnte keine Untersuchung mehr vorgenommen werden. Nach Aufklärung der genetischen Belastung kam es 1977 erneut zu einer Schwangerschaft. In der 16. Woche wurde eine Amniozentese vorgenommen. Die Fruchtwasseruntersuchung ergab einen normalen männlichen Karyotyp. Ein phänotypisch unauffälliger Knabe wurde zum errechneten Termin geboren.

Auch bei der Tante der Indexpatientin (II/4, geb.194o) konnte ein normaler Karyotyp festgestellt werden.

Die Großeltern I/1 und I/2 konnten nicht untersucht werden. Es sind jedoch zahlreiche Aborte bekannt.

Bruchpunktbestimmung:

Zur Bruchpunktlokalisation werden 5 G-Bandenbeispiele und 1 R-Bandenbeispiel dargestellt.

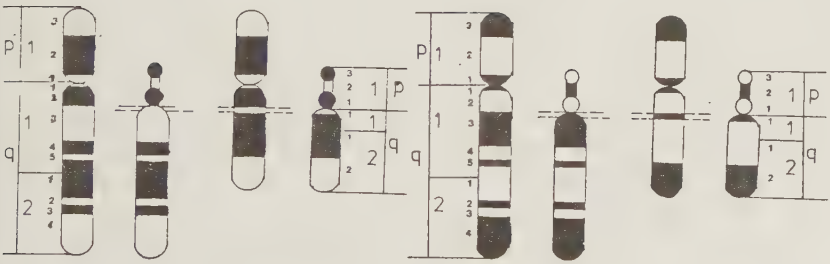
Man findet neben einem normalen Chromosom 12 ein großes akrozentrisches Chromosom, dessen langer Arm bis zur Subzentromerregion mit dem langen Arm von Chromosom 12 übereinstimmt. Außerdem fehlt ein Chromosom 21, stattdessen findet man ein metazentrisches Chromosom, das in der Größe, nicht aber im Bandenmuster einem Chromosom 2o

Abbildung 30 Darstellung der Bruchpunkte der Familie M.

Translokation der Familie M.

t(12;21)(q1300or1302;q11)

12 t(12;21) 21 12 t(12;21) 21



G-Banden R-Banden

Association 12p⁻

entspricht. Die G-Bandenanalyse zeigt, daß das Markerchromosom aus dem ganzen Kurzarm, der Zentromerregion und dem proximalen Langarm von Chromosom 12 besteht, welcher auf den langen Arm von Chromosom 21 transloziert ist. Wegen der verschiedenen Satellitenassoziationen zwischen dem verkürzten Chromosom 12 und anderen akrozentrischen Chromosomen kann eine reziproke Translokation des kurzen Armes von Chromosom 21 (einschließlich der Zentromerregion und proximalen Langarmabschnitt von Chromosom 21) auf das Chromosom 12 angenommen werden.

Durch detaillierte strukturelle Untersuchungen an Prometaphasechromosomen mit der G- und R-Bandentechnik kann die dunkle G-Bande 12q12 auf dem langen Arm des translozierten Chromosoms 21 oberhalb der dunklen Bande 21q21 nachgewiesen werden, während die entsprechende dunkle R-Bande 12q13 noch vollständig oder fast vollständig auf dem deletierten Chromosom 12 erhalten ist. Der Bruchpunkt ist demnach am Chromsom 12 am Übergang der Banden 12q12 und 12q13 (12q1300) oder am proximalen Teil von 12q13 (12q1302) zu vermuten.

Die ganze dunkle G-Bande 12q12 ist auf dem langen Arm des translozierten Chromosoms 21 vorhanden. Bei der R-Bandenprometaphase ist im Anschluß an die helle Bande 12q12 eine sehr schmale dunkle Bande proximal zu 21q21 zu sehen. Sie entspricht entweder 21q11 oder dem proximalen Teil der Bande 12q13. Der Bruchpunkt am Chromosom 21 ist demnach in 21q11 zu vermuten, wobei nicht unterschieden werden kann, ob in Zentromernähe oder am Übergang der Banden 21q11 und 21q21.

Die Translokation kann folgendermaßen beschrieben werden:

Kurzform: t(12;21)(q13;q11)
Langform: 21pter -- 21q11 :: 12q13 -- 12qter
12pter -- 12q13 :: 21q11 -- 21qter

Abbildung 30a Weitere Chromosomenbeispiele der Familie M.

G-Banden

6. DISKUSSION

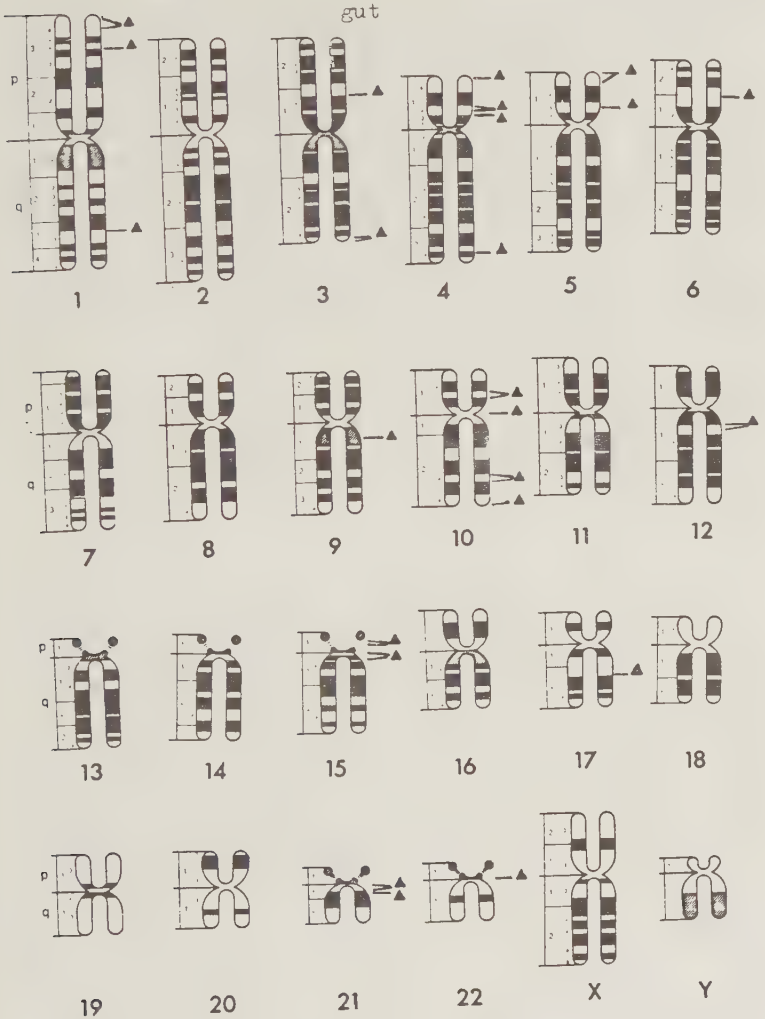
6.1. Lage der Bruchpunkte

Bei der Untersuchung balanzierter reziproker Translokationen wurden von einigen Autoren Prädilektionsstellen für Chromosomenbrüche angegeben.

Analysen mit der G- oder R-Bandentechnik zeigten, daß Bruchpunkte innerhalb einer Bande besonders in G-hellen Bandenabschnitten gefunden wurden (Nielsen J. und Rasmussen K., 1976 sowie Evans J.A. 1978).
Bruchpunkte am Übergang zweier Banden (Interface) wurden dann gefunden, wenn die Chromosomen mit zwei entgegengesetzten Färbetechniken untersucht wurden (Aurias A. et al. 1978).

Im eigenen Untersuchungsgut konnten insgesamt 24 verschiedene Bruchpunkte ermittelt werden, wobei 2 Bruchpunkte beinahe identisch sind (4p14). Es liegen 4 Bruchpunkte in einer G-hellen Bande (5p1305 und 6p2105 liegen innerhalb einer G-hellen Bande, 4p1609 und 10q2609 in einer terminalen G-hellen Bande), 2 Bruchpunkte in einer G-dunklen Bande (4q3401 und 21q2101) und 1 Bruchpunkt im Heterochromatinbereich 9q12.
Am Übergang zweier Banden liegen ebenfalls 7 Bruchpunkte (1p3400, 1q3200, 3p2100, 4p1400, 10p1100, 17q2200 und 22p1100).
Bei den restlichen 10 Bruchpunkten konnte nicht geklärt werden, ob sie sich innerhalb einer Bande oder am Übergang zur folgenden G-dunklen Bande befinden. Es lag jeweils nur 1 R-Bandenbeispiel zur Chromosomenanalyse vor, so daß die Bruchpunktbestimmung hauptsächlich mittels der G-Bandentechnik durchgeführt wurde. Da Bruchpunkte im allgemeinen an Hand der optisch prägnanteren dunklen Banden identifiziert werden, besteht bei Verwendung nur einer Färbetechnik die Gefahr, daß ein fraglicher Bruchpunkt eher in die helle Nachbarbande gelegt wird (so habe auch ich 9 von 10 unklare Bruchpunkte in G-helle

Abb. 31 Lage der Bruchpunkte im eigenen Untersuchungsgut



Banden situiert).
In diesem Zusammenhang sind auch Untersuchungen an spontan entstandenen Chromosomenbrüchen von Aula P- und Koskull H. (1976) sowie an in vitro durch Strahlen erzeugte Chromosomenbrüche von Buckton K. (1974) erwähnenswert. Während bei spontan entstandenen Chromosomenbrüchen, die nur mit der G-Bandentechnik analysiert wurden, eine Bruchpunkthäufung in den G-hellen Banden angegeben wird, findet man bei in vitro induzierten Brüchen, die mit zwei entgegengesetzten Techniken (G- und R-Banden) analysiert worden sind, die meisten Brüche am Übergang zweier Banden.

Bruchpunkthäufungen innerhalb oder am Übergang zweier Banden hängen also von der verwendeten Untersuchungsmethode ab und können keine Auskunft über besondere Prädilektionsstellen für Chromosomenbrüche geben.

Von verschiedenen Autoren (Aurias A. et al. 1978, Evans J. 1978 und Bouê A. 1979) werden spezielle Chromosomen oder Chromosomenarme angegeben, die besonders oft (Gruppe I) oder besonders selten (Gruppe II) Brüche aufweisen. Es wurde vermutet, daß es sich hierbei entweder um besonders zerbrechliche Regionen handelt oder aber, daß die resultierenden Segmente im trisomen oder monosomen Zustand gut toleriert werden (Aurias A. et al. 1978). Vergleicht man die einzelnen Untersuchungsergebnisse bei balanzierten reziproken Translokationen miteinander (Tabelle 6), so gibt es mit Ausnahme der Chromosomen 9, 21 und 22 in Gruppe I und der Chromosomen 2 und 3 in Gruppe II keine Übereinstimmung.

Im eigenen Untersuchungsgut lagen die Bruchpunkte auf den Chromosomenarmen 1p, 1q, 3p, 3q, 4p, 5p, 6p, 9q, 10p, 10cen, 10q, 12q, 15p, 15q, 17q, 21q und 22cen. Mehr als einmal waren die Abschnitte 1p(2x), 4p(3x), 5p(2x), 10p(2x), 10q(2x) und 21q(2x) betroffen. Ver-

Tabelle 6 Bruchpunkthäufungen auf speziellen Chromosomen oder Chromosomenarmen
Ergebnisse aus Literaturdaten

	balanzierte reziproke Translokationen			spontane Brüche	induzierte Brüche
Gruppe I	Aurias A.	Evans J.	Boué A.	Aula P.	Buckton K.
Chromosomen oder	4q	11q	9	3p21	12q
Chromosomenarme	9q	13q	15	3q21	15
mit mehr Brüchen	10q		18	5p13	17
als erwartet	21q		21	9q1	
	22q		22	14q24	
				16q22	
Gruppe II					
Chromosomen oder	1p	3	2	4p1	
Chromosomenarme	2p	7	3	10p1	
mit weniger Brüchen	6q	8	12	11p1	
als erwartet				12q2	
				15q2	
				20p1	
				22q	
				Xp2	
				Yq	

gleicht man die eigenen Ergebnisse mit Literaturdaten bei balanzierten Translokationen, so stimmen nur die Chromosomenarme 10q und 21q überein.

Sollte es sich bei den obengenannten Chromosomenarmen tatsächlich um besonders leicht zerbrechliche Strukturen handeln, so müßten diese Chromosomen auch in anderen Untersuchungskollektiven (d.h. bei spontanen und induzierten Brüchen) besonders oft bzw. besonders selten zu finden sein (Tabelle 6). Dies ist nicht der Fall.

Die zweite Vermutung, daß ein Zuviel bzw. Zuwenig an Brüchen je Chromosomenarm Rückschlüsse auf die Lebensfähigkeit trisomer bzw. monosomer Segmente dieses Chromosomenarmes erlaubt, kann am Beispiel von Chromosom 9q widerlegt werden. Auf Chromosom 9q ist trotz zahlreicher Brüche nur eine Trisomie des proximalen Langarmabschnittes (bis 9q31) lebensfähig, während die Überlebensfähigkeit von Kindern mit Trisomie 9q31-9qter als stark eingeschränkt gilt (Stene J. und Stengel-Rutkowski S. 1982).

Bruchpunkthäufungen auf speziellen Chromosomensegmenten hängen also vom jeweiligen Untersuchungskollektiv ab und können keine Auskunft über Struktur und Gehalt der einzelnen Chromosomen geben.

Von verschiedenen Autoren (Aurias A. et al. 1978, Jacobs P. et al. 1974) werden Bruchpunkthäufungen entlang der Chromatide (telomer, median oder im Zentromerbereich gelegen) untersucht. Die resultierenden Bruchpunktkombinationen (TT, TM, TC, MM, MC, CC) werden in Beziehung zum Ascertainment (balanzierte oder unbalanzierte Translokationsträger, reziproke Translokationen bei Paaren mit gehäuften Aborten) gesetzt. So werden TM-Kombinationen als besonders häufig bei Ascertainment unbalanzierte Carrier angegeben (Aurias A. et al. 1978, Jacobs P. et al. 1974), TC-Kombinationen bei Ascertainment balanzierte

Carrier (Jacobs P. et al. 1974) und MM-Kombinationen bei Ascertainment spontane Aborte (Aurias A. et al. 1978). An Hand der Bruchpunktkombinationen wird die resultierende Länge der ausgetauschten Segmenten proportional der Schwere des resultierenden Krankheitsbildes gesetzt, so daß mit zunehmender relativer Länge der Segmente die Überlebensfähigkeit unbalanzierter Nachkommen absinken soll und die Wahrscheinlichkeit für Aborte oder Sterilität ansteigen soll (Aurias A. et al 1978).

Im eigenen Untersuchungsgut befinden sich 6 Bruchpunkte in terminalen Bandenabschnitten T(1p26, 3q29, 4p16, 5p15 10q26 und 15p12), 14 Bruchpunkte liegen median M(1p34, 1q32, 3p21, 4p14, 4q34, 5p13, 6p21, 9q12, 10p14, 10q24, 12q13, 17q22, 21q21) und 3 Bruchpunkte im Zentromerbereich C(10p11, 21q11 und 22p11). Bei einem weiteren Bruchpunkt konnte nicht geklärt werden, ob er sich im Zentromer oder in der sich anschließenden Langarmbande des betroffenen Chromosoms (15q11 oder 15q12) befindet. Er wird als zentromernah gerechnet.
Aufgeteilt nach Ascertainment (Tabelle 7) finden sich in der Gruppe der Translokationsträger mit vorangegangenen Aborten 4 TM- Kombinationen (Familie We., L., D. und H.) und 2 MM-Kombinationen (Familie La. und H.) und in der Gruppe mit unbalanzierten Nachkommen 2 TM-Kombinationen (Familie A. und W.), 1 MM-Kombination (Familie B.), 2 MC-Kombinationen (Familie E. und M.) und 1 CC-Kombination (Familie P.)

Tabelle 7 Ascertainment und Bruchpunktkombinationen im eigenen Untersuchungsgut

	Unbalanzierte Carrier	spontane Aborte	gesamt
TM	2	4	6
MM	1	2	3
MC	2	-	2
CC	1	-	1

Es besteht zwischen den eigenen Untersuchungsergebnissen und Literaturdaten keine Übereinstimmung, weder hinsichtlich Ascertainment und Bruchpunktkombinationen noch hinsichtlich der formalen Länge der ausgetauschten Segmente und dem Risiko für unbalanzierte Nachkommen oder spontane Aborte.
Daß nicht allein die formale, relative Länge einer Chromosomenimbalanz über die Lebensfähigkeit unbalanzierter Carrier entscheidet, läßt sich wiederum an Chromosom 9 beweisen. Während die Trisomie des relativ langen Abschnitts 9pter-9q31 lebensfähig ist, besteht für den relativ kurzen Abschnitt 9q31-9qter eine stark eingeschränkte Überlebensfähigkeit.

Zusammenfassend kann man sagen, daß es keine Prädilektionsstellen für Chromosomenbrüche in bestimmten Banden oder Chromosomenabschnitten gibt, noch geben Bruchpunkthäufungen auf speziellen Chromosomen Auskunft über das zu erwartende Risiko für die Nachkommenschaft balanzierter Carrier.

6.2. Versuch einer Risikoabschätzung für Carrier balanzierter reziproker Translokationen

6.2.1. Allgemeine Voraussetzungen

Allgemein kann man sagen, daß Träger balanzierter reziproker Translokationen neben chromosomal normalen Nachkommen ein Risiko für:

1. unbalanzierte Nachkommen durch 2:2-Verteilung oder 3:1-Verteilung
2. nicht erfolgreiche Schwangerschaften (Aborte, Totgeburten, Exitus neonatales)
3. Balanzierte unter phänotypisch normalen Nachkommen

haben.

Dieses Risiko wird bestimmt von:

a) der Wahrscheinlichkeit der Produktion einer unbalanzierten Gamete.
   Ein hohes Risiko haben unbalanzierte Gameten über 2:2-Verteilung, ein niedriges Risiko haben unbalanzierte Gameten über 3:1-Verteilung

b) von der Wahrscheinlichkeit der Überlebensfähigkeit für eine unbalanzierte Zygote während der Schwangerschaft.
   Ein hohes Risiko haben unbalanzierte Zygoten, die durch Austausch von kleinen Segmenten mit niedrigem genetischen Gehalt entstanden sind, ein niedriges Risiko haben unbalanzierte Zygoten, die durch den Austausch von großen Segmenten mit hohem genetischen Gehalt entstanden sind.

Die Höhe des Risikos kann an Hand von Literaturdaten empirisch ermittelt werden:

1. Gruppierung der Translokationen entsprechend ähnlicher Bruchpunktlagen. Voraussetzung ist eine möglichst genaue Bruchpunktlokalisation damit sowohl die jeweilige Disjunktions-/Segregationsform ermittelt werden kann, als auch der genetische Gehalt der beteiligten

Segmente abgegrenzt werden kann.

2. Ascertainmentkorrektur (Stene J. u. Stengel-Rutkowski S. 1982)
3. Zählen der verbleibenden unbalanzierten Nachkommen und der Aborte
4. Bezugnahme auf die Gesamtzahl der Schwangerschaften balanzierter Carrier.

Im Folgenden wird versucht, nach oben genanntem Schema für alle Translokationsfamilien des Untersuchungsguts das Risiko für unbalanzierte Nachkommen und für Aborte festzulegen.

6.2.2. Risiko für die Nachkommen balanzierter Translokationsträger aus dem Untersuchungsgut

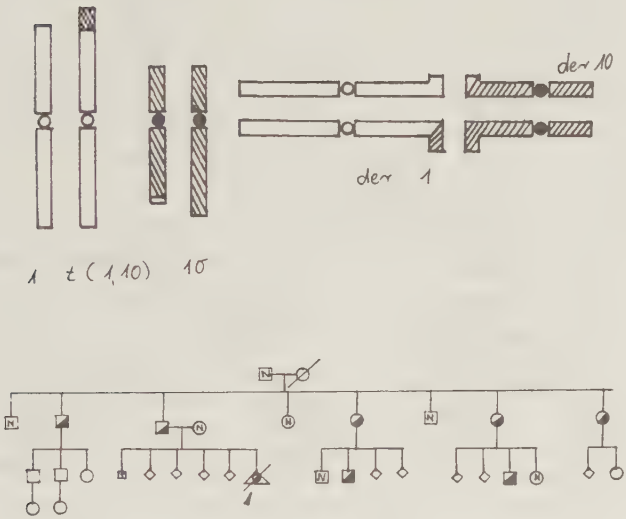
6.2.2.1. Risiko für Einzelsegmentimbalancen

Bei den folgenden 9 Familien sind die Bruchpunkte so angeordnet, daß neben einem subterminalen, medianen oder zentromernah gelegenem Bruchpunkt die Bruchpunkte des rezipienten Chromosoms terminal oder im Kurzarmbereich akrozentrischer Chromosomen liegen (Einzelsegmentimbalancen).

Risiko über 2:2-Disjunktion mit Adjacent-1-Segregation

Familie We. (t(1;10)(p36;q24)) hat bisher keine unbalanzierten Nachkommen, sondern kam wegen zahlreicher Aborte. An Hand der Quadrivalentstruktur besteht die Möglichkeit unbalanzierter Nachkommen mit partieller Trisomie (Monosomie) 10q24-10qter. Hierbei handelt es sich um ein lebensfähiges Syndrom (Abb.32).

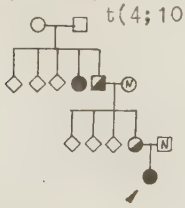
Abbildung 32 Quadrivalent und Stammbaum der Familie We.



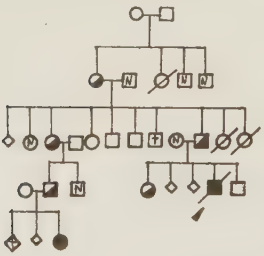
Insgesamt ließen sich aus der Literatur 10 Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 10q24 und terminalen Bruchpunkten in den rezipienten Chromosomen finden. Alle Famielen kamen wegen unbalanzierter Nachkommen nach 2:2-Verteilung und Adjacent-1-Segregation zur Chromosomenuntersuchung (Abb.33).
Nach Ascertainmentkorrektur (10 Indexpatienten) finden sich noch 5 unbalanzierte Nachkommen bei insgesamt 120 Schwangerschaften balanzierter Carrier. Daraus errechnet sich ein Risiko von 4,2%+/- 1,8% für unbalanzierte Nachkommen mit Trisomie 10q24-10qter.
Vergleicht man die Zahl der Aborte bei Schwangerschaften balanzierter Carrier, so findet man bei 120 Schwangerschaften (kein Indexabort) insgesamt 29 Aborte, so daß sich ein Risiko von 24,2+/- 3,9% ergibt.

Abbildung 33 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 10q24

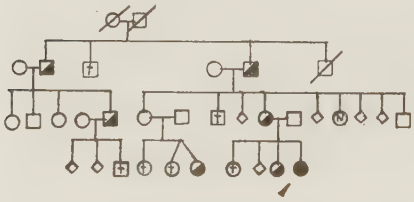
1. Cantu J.M. et al.(1981)
t(4;10)(p16;q24)



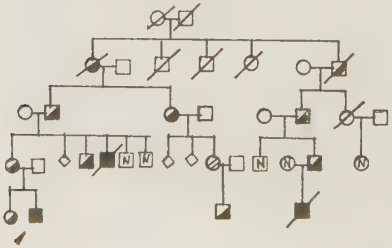
2. Talvic K. et al.(1973)
t(10;14)(q24;qter)



3. Canki N. et al.(1980)
t(10;14)(q24;q32)



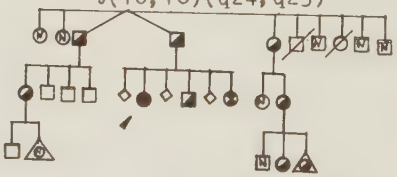
4. Moreno-Fuenmayer H. et al.
t(10;17)(q24;p13) (1975)



5. Prieur M. et al.(1975)
t(10;17)(q24;q25)

6. Forabosco A. et al.(1975)
t(10;18)(q24;p11)

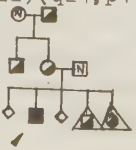
7. Europ.Sammelstudie 1978
Arhus
t(10;18)(q24;q23)



8. DFG 11845
t(10;21)(q24;p11)

9. Rouc C. et al. (1974)
t(10;22)(q24;p12)

10. Europ.Sammelstudie 1978
Paris
t(10;22)(q24;p12)



Da nicht eindeutig zu klären war, ob sich der Bruchpunkt bei Familie We. am rezipienten Chromosom 1 ganz terminal in 1p3609 oder subterminal in 1p3605 befindet, muß man auch die Möglichkeit einer zusätzlichen Segmentimbalance des Abschnitts 1p3605-1pter berücksichtigen. Obwohl Translokationen mit Bruchpunkten in fast allen Banden des kurzen Arms von Chromosom 1 bekannt sind (Boué A., Europäische Sammelstudie, 1979) fehlen bis jetzt unbalanzierte Nachkommen bei erblichen balanzierten Translokationen mit kompletter oder partieller Trisomie 1p. Es scheint sich hier um einen Chromosomenabschnitt von hohem genetischen Gehalt zu handeln. So wäre erklärt, daß in Familie We. bisher nur Aborte und keine Unbalanzierten entstanden sind.

Familie L. (t(4;6)(p1609;p2105)) hat ebenfalls keine unbalanzierten Nachkommen. An Hand der Quadrivalentanordnung (Abb.34) läßt sich ein Risiko für eine Trisomie (Monosomie) 6p2105-6pter ableiten. Auch die Trisomie 6p zählt zu den lebensfähigen, gut definierten Syndrombildern.

Abbildung 34 Quadrivalent und Stammbaum der Familie L.

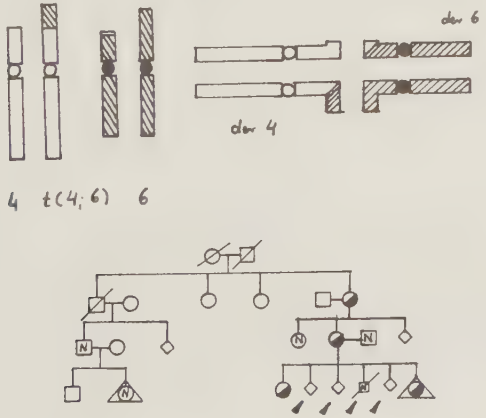


Abbildung 35 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 6p21

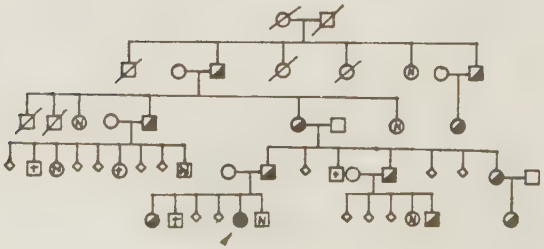
1. Europäische Sammelstudie 1978 Göteborg
t(2;6)(p25;p21)

2. Bernheim A. et al.(1979)
t(2;6)(p25;p21)

3. Chromosomenlabor München Nr. 542/79
t(6;10)(p2100;pter)

4. Chiyo H. et al. (1975)
t(6;15)(p21.1;p13)

5. Breuning M.H. et al. (1977)
t(6;20)(p21;p13)



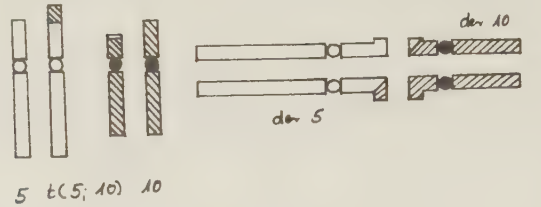
Es konnten 5 Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten im mittleren Abschnitt der Bande 6p21 und Einzelsegmentimbalancen gefunden werden (Abb.35). 1 Familie (3) kam wegen habitueller Aborte zur Chromosomenuntersuchung und könnte, wie die 4 restlichen Familien mit unbalanzierten Nachkommen, über 2:2-Verteilung und Adjacent-1-Segregation unbalanzierte Nachkommen erhalten.
Nach Ascertainmentkontrolle (4 Indexpatienten) findet sich kein lebendgeborener unbalanzierter Nachkomme (2 unbalanzierte Feten nach pränataler Diagnose) bei 46 Schwangerschaften balanzierter Carrier, so daß mit einem Risiko von weniger als 1% gerechnet werden kann.

Vergleichsweise häufig kam es zu spontanen Aborten. 16 Aborte (11 Indexaborte) bei 46 Schwangerschaften ergeben ein Risiko von 34,8% +/- 7,0%.

Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß FamilieL. zwar mit unbalanzierten Nachkommen rechnen muß, die Wahrscheinlächkeit aber größer ist, daß es zu Frühaborten kommt.

Familie W.(t(5;10)(p15;p13)) kam wegen unbalanzierter Nachkommen zur Chromosomenuntersuchung. Nach Adjacent-1-Segregation entstand eine partielle Trisomie 10p13-10pter (Abb.36). Der Bruchpunkt am rezipienten Chromosom in 5p15 ließ sich nicht eindeutig festlegen. Da aber Phänotypuntersuchungen keinen Hinweis auf ein Cri-du-Chat-Syndrom ergaben, kann man annehmen, daß der Bruchpunkt terminal in 5p15 liegt und es sich somit um eine Einzelsegmentimbalance handelt.
Es konnten nur 2 Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 10p13 gefunden werden. In beiden Fällen lag der Bruchpunkt terminal in nicht-akrozentrischen Chromosomen; durch 2:2-Verteilung und Adjacent-1-Segregation entstanden lebensfähige Nachkommen mit partieller Trisomie 10p (Abb.37)
Nach Ascertainmentkontrolle (4 Indexpatienten) findet

Abbildung 36 Quadrivalent und Stammbaum der Familie W.



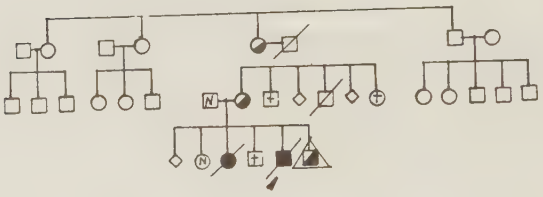
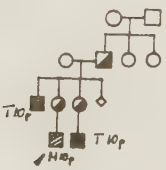


Abbildung 37 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 10p13

1. Slinde S. et Hansteen J.L. (1982)
t(1;10)(q44;p13)



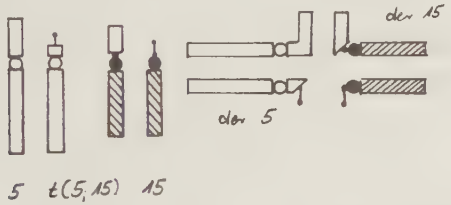
2. Moric-Petrovic S. et al. (1976)
t(10;18)(p13;q23)

man 3 Unbalanzierte bei 16 Schwangerschaften balanzierter Carrier. Das Risiko für unbalanzierte Nachkommen mit partieller Trisomie 10p13-10pter liegt bei 18,8+/- 9,8%, wobei allerdings die geringe Anzahl von Probanden berücksichtigt werden muß.

Bei 4 Aborten (kein Indexabort) und 16 Schwangerschaften errechnet sich ein Risiko von 25,0% +/- 10,8%.

Auch bei Familie A. (t(5;15)(p1305;p1200)) wurde die familiäre Belastung durch unbalanzierte Nachkommen mit partieller Trisomie 5p entdeckt (Abb.38).

Abbildung 38 Quadrivalent und Stammbaum der Familie A.



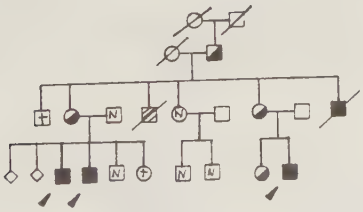
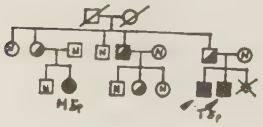
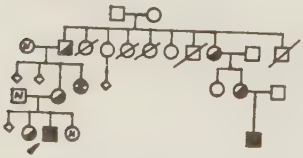


Abbildung 39 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 5p13

1. Yunis E. et al.(1978)
t(4;5)(qter;p13)

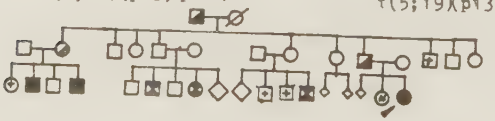


2. Hashimoto T. et al.(1980)
t(5;6)(p13;q27)



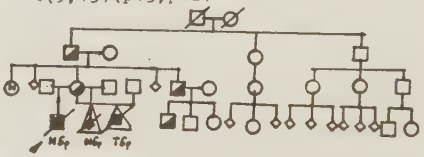
3. Sing D. et Osborne R.(1973)
t(5;11)(p13;qter)

4. Mazurczuk T. et al.(1977)
t(5;12)(p13;qter)



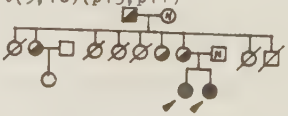
5. Noel B. et al. (1976)
t(5;13)(p13;q14)

6. Khodr G.S. et al.(1982)
t(5;13)(p13;p12)

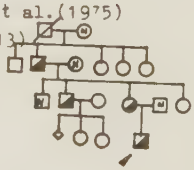


7. Barjaktarovic N. et al.(1972)
t(5;15)(p13;p11)

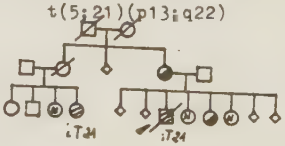
8. Abrisqueta J. et al.(1976)
t(5;18)(p13;p11)



9. Majenski F. et al.(1975)
t(5;19)(p13;p13)



10. Neu R. et al. (1977)
t(5;21)(p13;q22)

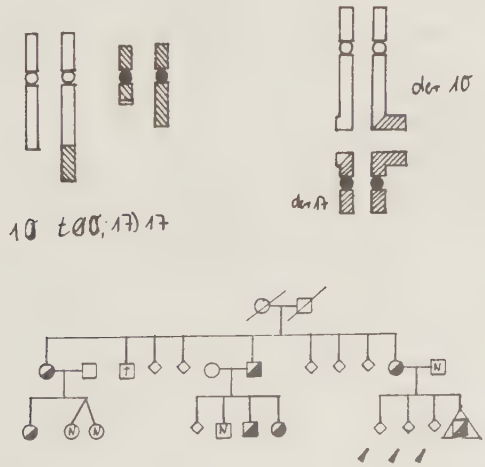


Insgesamt wurden 9 Vergleichsfamilien aus der Literatur ermittelt. 7 Familie (1-8) wurden durch unbalanzierte Nachkommen mit Trisomie/Monosomie 5p gefunden, 1 Familie (9) durch ein mißgebildetes Kind (balanziert) und 1 Familie (10) durch Nachkommen mit Interchange-Trisomie 21.
Es errechnet sich nach Ascertainmentkorrektur (10 unbalanzierte Indexpatienten) bei 7 Unbalanzierten und 95 Schwangerschaften ein Risiko für eine Trisomie/Monosomie 5p von 7,4% +/- 2,7%.

Das Risiko für Aborte liegt nach Ascertainmentkorrektur (0 Indexaborte) bei 22,1% +/- 4,3% (21 Aborte bei 95 Schwangerschaften.

Familie D.(t(10;17)(q26;q21)) kam wegen habitueller Aborte zur Chromosomenuntersuchung. Über Adjacent-1-Segregation können unbalanzierte Nachkommen mit partieller Trisomie 17q21-17qter entstehen (Abb.40).

Abbildung 40 Quadrivalent und Stammbaum der Familie D.



Bei der Trisomie 17q21-17qter handelt es sich um ein sehr seltenes Syndrombild. Bisher wurde nur 1 unbalanzierter Nachkomme bekannt, ier aber 2 Stunden nach Geburt verstarb.
Das Risiko für unbalanzierte Nachkommen konnte wegen geringer Fallzahlen (1 Indexpatient bei 17 Schwangerschaften balanzierter Carrier) nicht genau berechnet werden (< 2,9%).

Das Risiko für Aborte liegt nach Ascertainmentkorrektur (3 Indexaborte) bei 47,1+/- 12,1%.

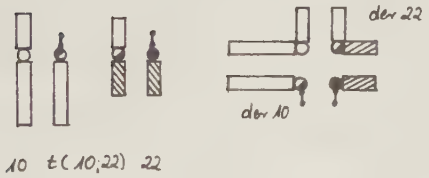
Das bedeutet für Familie D, daß zwar mit der Produktion unbalanzierter Nachkommen gerechnet werden muß, die Überlebensfähigkeit aber sowohl intrauterin (hohe Abortrate) als auch nach Geburt (geringe Fallzahlen) als äußerst gering angesehen werden kann.

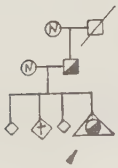
Abbildung 41 Stammbaum der Vergleichsfamilie mit einem Bruchpunkt in 17q21

1. Gallien J.U. et al. (1981)
t(4;17)(p16;q21)

Familie P.(t(10;22)(cen;cen)) hat ein Risiko für eine komplette Trisomie 10p11-10pter. Da die Zentromerregion dieser Chromosomen mit keiner Färbetechnik eindeutig identifiziert werden kann, konnte nicht geklärt werden, ob die Bruchpunkte in 10p11, 10q11, 22p11 oder 22q11 liegen. Auch der einzige Nachkomme mit Verdacht auf eine Chromosomenaberration konnte nicht zytogenetisch untersucht werden (Abb. 42).

Abbildung 42 Quadrivalent und Stammbaum der Familie P.





Die Lage der Bruchpunkte ist aber für den jeweiligen Disjunktions- Segregationsmechanismus verantwortlich. Liegen,wie bei Familie P., beide Bruchpunkte auf einer Seite des Zentromers, so daß die Translokationsprodukte aus einem p- und einem q-Arm bestehen, so resultiert eine 2:2-Verteilung. Liegen beide Bruchpunkte im Kurzarmabschnitt des Zentromers, so entsteht die Trisomie 10p über Adjacent-1-Segregation; liegen beide Bruchpunkte im Langarmabschnitt des Zentromers, so resultiert eine Adjacent-2-Segregation.

Alle 13 Vergleichsfamilien mit ähnlicher Bruchpunktlage (Einzelsegmentimbalancen) wurden durch unbalanzierte Nachkommen mit Trisomie 10p bekannt. 2 Familien (12 und 13) haben mit Familie P. identische Bruchpunkte.
Es errechnet sich nach Ascertainmentkontrolle (15 Indexpatienten) bei 4 Unbalanzierten und 44 Schwangerschaften ein Risiko für eine komplette Trisomie von 9,1% +/- 4,3%. Dieses Risiko ist deutlich niedriger, als das Risiko für eine partielle Trisomie 10p (19% Familie W.).
Das Risiko für Aborte ist vergleichsweise fast doppelt so hoch. Nach Ascertainmentkorrektur (0 Indexaborte) findet man 8 Aborte bei 44 Schwangerschaften und ein Risiko von 18,2% +/- 5,8%.

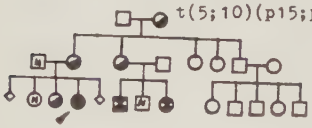
Die Tatsache, daß in Familie P.,im Gegensatz zu allen Vergleichsfamilien der Literatur, in 4 Schwangerschaften neben einem balanzierten Translokationsträger und einem frühverstorbenen, fraglich unbalanzierten Kind 2 Aborte aufgetreten sind, läßt die Vermutung zu, daß bei Familie P. beide Bruchpunkte im q-Bereich des Zentromers liegen und unbalanzierte Nachkommen nur über die, für männliche Translokationsträger mit geringerem Risiko behaftete, Adjacent-2-Segregation entstehen können. In diesem Fall kann das Risiko für Unbalanzierte wesentlich kleiner als 7% angesetzt werden.

Abbildung 43 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 10cen

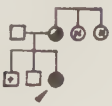
1. Turleau C. et al.(1976)
t(4;10)(q35;p11)

2. DFG 18503
t(5;10)(p15;p11)

3. Back E. et al. (1978)
t(5;10)(p15;p11)

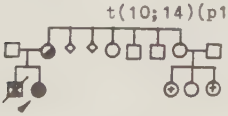


4. Chromosomenlabor München
Nr. 547/79
t(10;11)(p11;qter)

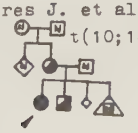


5. Rolland M. et al.(1977)
t(10;12)(p11;q24)

6. Gonzales C.H. et al. (1983)
t(10;14)(p11;p12)



7. Scheres J. et al. (1978)
t(10;14)(cen;cen)

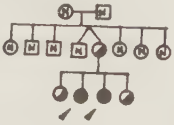


8. Hustinx W. et al.(1974)
t(10;14) (cen;p11)

9. Europ. Sammelstudie 1978
Rotterdam
t(10;14)(p11;p11)

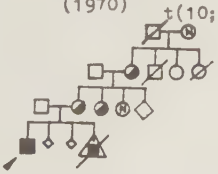
10. Yunis E. et al.(1976)
t(10;21)(p11;p11)

11. Cantu J. et al.(1975)
t(10;21)(p11;p11)



12. De Chieri P. et al.(1978)
t(10;22)(p11;p11)

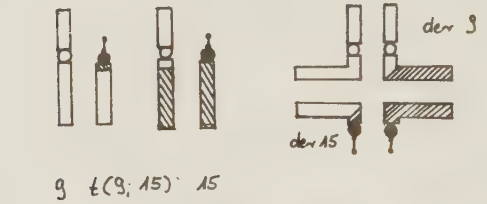
13. Yanagisawa S.et Adachi K.
(1970)
t(10;22)(p11;p11)



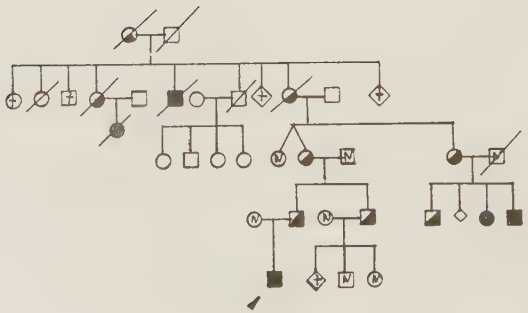
Risiko über 2:2-Disjuntion mit Adjacent-2-Segregation

Familie E. (t(9;15)(q1205;q11 oder 12) hat auf Grund der Bruchpunktlage (1 Bruchpunkt im proximalen Langarmabschnitt eines nicht akrozentrischen Chromosoms und 1 Bruchpunkt im zentromernahen Langarmabschnitt eines rezipienten akrozentrischen Chromosoms) unbalanzierte Nachkommen mit Trisomie 9pter bis 9q12 nach Adjacent-2-Segregation (Abb. 44)

Abbildung 44 Quadrivalent und Stammbaum der Familie E.



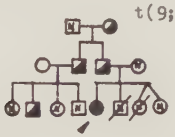
9 t(9; 15) 15



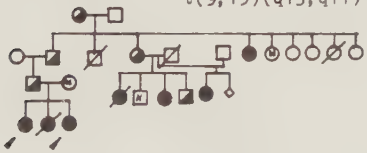
Nach Ergebnissen von Stene J. und Stengel-Rutkowski S. (1982) haben bei dieser Segregationsform männliche Translokationsträger ein signifikant geringeres Risiko für unbalanzierte Nachkommen als weibliche Translokationsträger. In Familie E. findet man entsprechend 3 mütterliche Carrier und nur 1 väterlichen Carrier.

Abbildung 45 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 9q13

1. Schinzel A. et al. (1975)
t(9;13)(q13;q12)



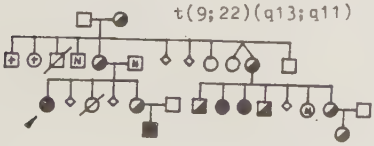
2. Zaremba J. et al. (1974)
t(9;15)(q13;q11)



3. Jalbert P. et Sele B. (1979)
t(9;21)(q13;q11)

4. Subrt J. et al. (1976)
t(9;21)(q13;q11)

5. Blank C.E. et al. (1975)
t(9;22)(q13;q11)



Weitere Familien mit unbalanzierten Nachkommen und Bruchpunkten in 9q12 konnten nicht gefunden werden, so daß zur Risikoberechnung 5 Familien mit Bruchpunkten in 9q13 und Adjacent-2-Segregation herangezogen wurden. Innerhalb dieser Familien findet man 7 weibliche Carrier mit unbalanzierten Nachkommen und 2 männliche Carrier mit unbalanzierten Nachkommen.

Aufgeteilt nach dem Geschlecht der Carrier haben, nach Ascertainmentkorrektur (7 Unbalanzierte) weibliche Translokationsträger ein Risiko von 20,8% +/- 5,6 · für unbalanzierte Nachkommen (11 Unbalanzierte bei 53 Schwangerschaften) und 13,2% +/-4,7%für Aborte (7 Aborte bei 53 Schwangerschaften). Männliche Translokationsträger haben ein Risiko von 10,0%+/- 9,5% für unbalanzierte Nachkommen (1 Unbalanzierter bei 10 Schwangerschaften). Das Abortrisiko ließ sich nicht berechnen (0 von 10 Schwangerschaften).

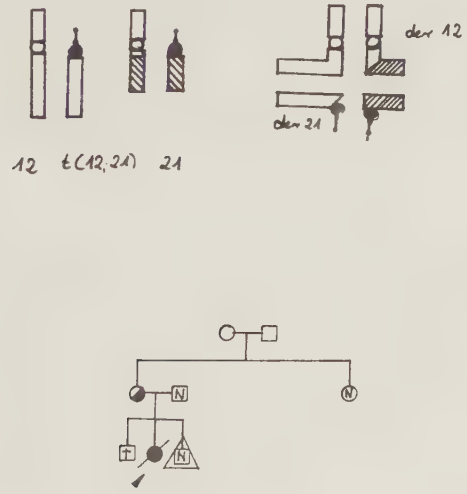
Insgesamt liegt das Risiko für Unbalanzierte mit Trisomie 9pter bis 9q13 nach Adjacent-2-Segregation bei 19,0% +/- 4,9%, das Risiko für Aborte bei 11,1% +/- 3,6%.

Familie M. (t(12;21)(q13;q11)) hat ebenfalls nach Adjacent-2-Segregation einen unbalanzierten Nachkommen mit kompletter Trisomie 12p (12pter-12q13)(Abb.46). Bisher wurde keine Translokation mit vergleichbarer Bruchpunktlokalisation beschrieben.

Zur Abschätzung des Risikos wurden 15 Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 12p12 und 12p11 und unbalanzierten Nachkommen nach Adjacent-1-Segregation herangezogen. Das Risiko errechnete sich auf ca. 10% (Stengel-Rutkowski S. 1984).
Ergebnisse bei Trisomie 9p lassen die Vermutung zu, daß mütterliche Carrier bei Adjacent-1- und Adjacent-2-Segregation ein ähnlich hohes Risiko für unbalanzierte Nachkommen haben. In Familie M. wurde bisher nur eine weibliche Translokationsträgerin bekannt, so daß man für sie

ein ähnlich hohes Risiko die Adjacent-1-Segregation mit Bruchpunkten in 12p12 und 12p11 annehmen könnte.
Da aber bei Fehlsegregation ein größeres trisomes Segment (12q13-12pter) mit schwererem Krankheitsbild zustande kommt als bei Translokationen mit Bruchpunkten in 12p, kann man das Risiko für lebensfähige, unbalanzierte Nachkommen niedriger (< 10%) ansetzen.

Abbildung 46 Quadrivalent und Stammbaum der Familie M.



Risiko über 3:1-Disjunktion

Da bei 2 Familien im Untersuchungsgut jeweils 1 Bruchpunkt in Chromosom 21 liegt, besteht zusätzlich noch ein Risiko für eine Interchange - bzw. terminale Trisomie 21.

Familie M.(t(12;21)(q13;q11)) hat über das rezipiente Chromosom 21 die Möglichkeit einer Interchange-Trisomie 21.

Für die Risikoabschätzung wurden alle 50 Translokationen aus Literaturveröffentlichungen verwendet, bei denen ein Chromosom 21 betroffen war (unabhängig vom Bruchpunkt auf Chromosom 21). Die Angaben wurden für väterliche und mütterliche Carrier getrennt betrachtet. Für die mütterlichen Carrier fand man nach Ascertainmentkontrolle (13 Indexpatienten) noch 1 Interchange-Trisomie unter 160 Schwangerschaften, so daß das Risiko unter 1,2% liegt. (Für väterliche Carrier beträgt das Risiko etwa die Hälfte <0,6%).

Familie B.(t(4;21)(q34;q21)) hat neben einem Risiko nach 2:2-Disjunktion noch ein Risiko für unbalanzierte Nachkommen mit tertiärer Trisomie (21pter-21q21 oder 21q21-21qter) oder Interchange-Trisomie 21 (s.o.).
Tertiäre Trisomien konnten bei insgesamt 9 Familien mit Bruchpunkten in 21q21 gefunden werden. Nach Ascertainmentkontrolle fanden sich 4 Unbalanzierte bei 49 Schwangerschaften (7 Indexpatienten). Das Risiko liegt bei 8,2% +/- 3,9%. Aufgeteilt nach Geschlecht haben weibliche Carrier ein Risiko von 10,8% +/- 5,1% (4 Unbalanzierte unter 37 Schwangerschaften). Männliche Carrier haben keinen Unbalanzierten bei 11 Schwangerschaften, so daß das Risiko ungefähr auf <4,4% geschätzt werden kann.

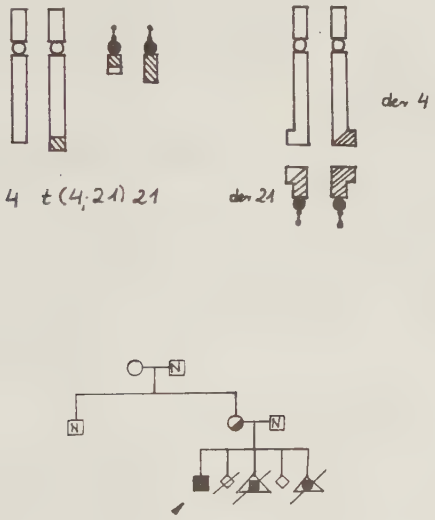
6.2.2.2. Risiko für Doppelsegmentimbalancen

Bei den folgenden 3 Familien sind die Bruchpunkte so angeordnet, daß beide Bruchpunkte in medianen Chromosomenabschnitten liegen (Doppelsegmentimbalance).

Risiko über 2:2-Disjunktion und Adjacent-1-Segregation

Familie B. (t(4;21)(q34;q21)) hat einen unbalanzierten Nachkommen mit Trisomie des distalen Langarmabschnitts von Chromosom 21q21-21qter (Abb.47).

Abbildung 47 Quadrivalent und Stammbaum der Familie B.



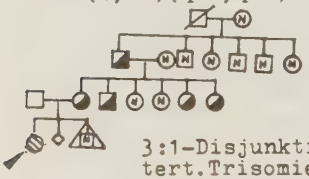
Auf Grund fehlender Hinweise in Literaturveröffentlichungen kann man annehmen, daß die Monosomie des rezipienten

Abbildung 48 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 21q21

1. Pfeiffer R. et al.(1977)
t(4;21)(q27;q21)

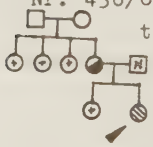
3:1-Disjunktion
tert.Trisomie

2. Chapelle de la A. et al. (1973)
t(4;21)(q21;q21)



3:1-Disjunktion
tert.Trisomie

3. Chromosomenlabor München Nr. 436/80
t(7;21)(q3500;q2100)

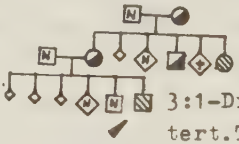


3:1-Disjunktion
tert.Trisomie

4. Lindenbaum R. et Bobrow M. (1975)
t(7;21)(p22;q22)

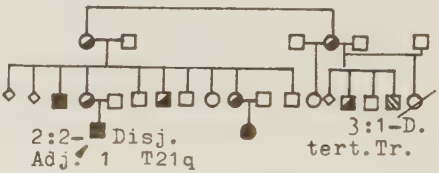
3:1-Disjunktion
tert.Trisomie

5. Lewandowski R. et al.(1976)
t(9;21)(p21;q21)



3:1-Disjunktion
tert.Trisomie

6. Williams J. et al.(1975)
t(10;21)(q26;q21)



2:2-Disj.
Adj. 1 T21q

3:1-D.
tert.Tr.

7. Europ. Sammelstudie 1978
t(18;21)(p11;q21)

3:1-Disjunktion
tert.Trisomie

8. Sanchez O. et al.(1977)
t(20;21)(q13;q21.4)

3:1-Disjunktion
tert.Trisomie

9. Raoul O. et al.(1976)
t(15;21)(q26.2;q21)

3:1-D.
tert.T.

2:2-Disjunktion
Adj. 1 T21q

Chromosomenabschnitts 4q34-4qter möglicherweises ohne phänotypischen Effekt ist, so daß für die Risikoabschätzung nur der Abschnitt 21q21-21qter berücksichtigt werden muß.

Es konnten 2 Vergleichsfamilien (6 und 9) mit gleichen Bruchpunkten (Einzelsegmentimbalancen) und unbalanzierten Nachkommen nach 2:2-Disjunktion und Adjacent-1-Segregation gefunden werden. Nach Ascertainmentkontrolle (3 Indexpatienten) fanden sich 2 unbalanzierte lebensfähige Nachkommen unter 49 Schwangerschaften balanzierter Carrier. Das Risiko für eine partielle Trisomie 21q nach 2:2-Disjunktion und Adjacent-1-Segregation liegt bei 4,1% +/- 2,8%.

Unter Berücksichtigung aller Segregations- und Disjunktionsmöglichkeiten (3:1-Disjunktion mit tertiärer Trisomie und 2:2-Disjunktion und Adjacent-1-Segregation) errechnet sich an Hand der 9 Vergleichsfamilien nach Ascertainmentkontrolle (10 Indexpatienten) ein Risiko von 12,2% +/- 4,7% (6 Unbalanzierte bei 49 SS). Das Risiko für Aborte liegt bei 18,4% +/- 5,5% (9 Aborte unter 49 Schwangerschaften).

Familie La. (t(1;4)(p3400;p1400)) kam wegen habitueller Aborte zur Chromosomenuntersuchung und hat ein Risiko für unbalanzierte Nachkommen mit Trisomie (Monosomie) 1p3400-1pter und Monosomie (Trisomie) 4p1400-4pter (Abb.49).

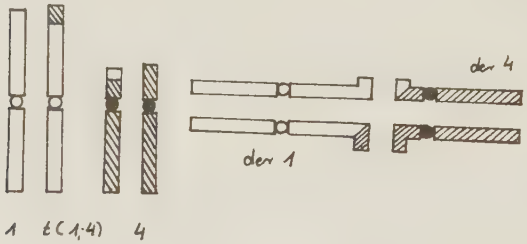
Es konnten 7 Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 4p14 (Einzelsegmentimbalancen) und unbalanzierten Nachkommen nach 2:2-Disjunktion und Adjacent-1-Segregation gefunden werden. Nach Ascertainmentkontrolle (8 Indexpatienten) liegt das Risiko für eine Trisomie/Monosomie 4p14 bei 15,4% +/- 7,1% (4 Unbalanzierte bei 26 SS).

Das Risiko für Aborte liegt nach Ascertainmentkontrolle bei 19,2% +/- 7,7% (5 Aborte bei 26 Schwangerschaften).

Bis jetzt wurde keine lebensfähige Segmenttrisomie/-

Monosomie 1p3400-1pter bekannt. Die große genetische Imbalance dieses 1p-Segments läßt keine lebensfähigen unbalanzierten Nachkommen in Familie La. erwarten, so daß bei einer erneuten Schwangerschaft auf das Risiko einer Amniozentese verzichtet werden kann.

Abbildung 49 Quadrivalent und Stammbaum der Familie La.



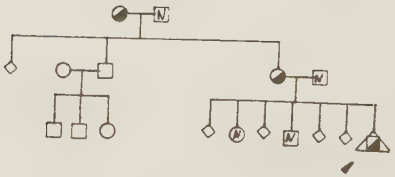
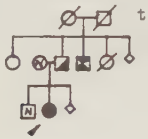


Abbildung 50 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 4p14

1. Europäische Sammelstudie 1978
Glostrup
t(4;6)
(p14;p25)

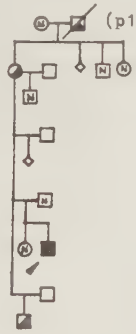
2.Europäische Sammelstudie 1978
Uppsala
t(4;10)
(p14;q26)

3. Schröcksnadel H. et al.(1975)
t(4;15)(p14;p12)



4.Owen L. et al. (1974)
t(4;21)(p14;p11)

5. Gonzales C.H. et al.(1977)
t(4;22) (p14;p12)

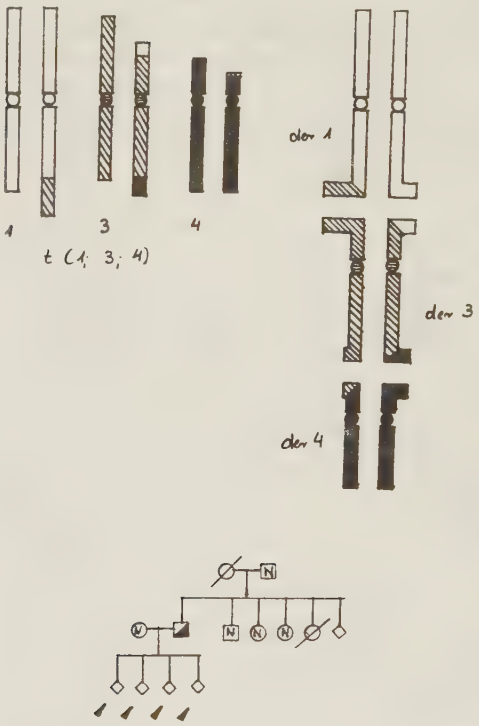


6. Schwanitz G.et Grosse K. (1973)
t(4;22)
(p14;p11)

7. Sartori A. et al.(1974)
t(4;22)(p14;q13)

Familie H. (t(1;3;4)(q3200;p21 q29;p14)) kam ebenfalls wegen habitueller Aborte zur Chromosomenuntersuchung. Auf Grund der elterlichen bälanzierten 3 Chromosomen müßte man bei 2:2-Disjunktion und Adjacent-1-Segregation theorethisch mit unbalanzierten Nachkommen mit partieller Trisomie 3p2100-3pter und Monosomie 1qter-1q3200 / Trisomie 3qter und Monosomie 4p14-4pter sowie Trisomie 1q3200-1qter und Monosomie 3p2100-3pter / Trisomie 4p14-4pter und Monosomie 3qter rechnen (Abb.51).

Abbildung 51 Quadrivalent und Stammbaum der Familie H.



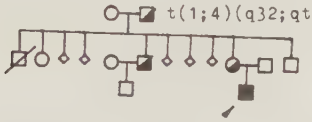
Zur Risikoermittlung werden die einzelnen Segmente untersucht.

Es konnten 6 Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 1q32 (Einzelsegmentimbalancen) und unbalanzierten Nachkommen nach 2:2-Disjunktion und Adjacent-1-Segregation gefunden werden. Nach Ascertainmentkontrolle (6 unbalanzierte In-

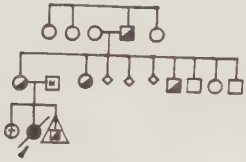
dexpatienten) fand sich kein lebensfähiger Unbalanzierter unter 25 Schwangerschaften (Risiko < 1,5%).

Abbildung 53 Vergleichsstammbäume von Familien mit Bruchpunkten in 1q32

1. Neu R.L. et Gardner L.(1973)
t(1;4)(q32;qter)



2. Europäische Sammelstudie 1978 Toulouse
t(1;4)(q32;p16)



3. Taysi K. et Seklon G.S.(1978)
t(1;6)(q32;p25)

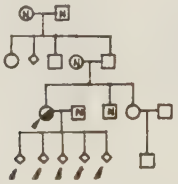
4. Bonfante A. et al. (1978)
t(1;10)(q32;qter)

5. Rehder H.et Friedrich U.(1979)
t(1;13)(q32;q34)

6. Seabright M.(1972)
t(1;18)(q32;qter)

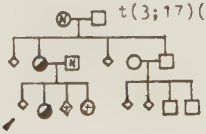
Abbildung 52 Stammbäume der Vergleichsfamilien mit Bruchpunkten in 3p21

1.Subrt. J. (1980) t(1;3)(qter;p21)



2.Monteiro N. et Ferrari J. (1980)
t(3;11)(p21;q25 or qter)

3.Chromosomenlabor München Nr.397/76
t(3;17)(p21;pter)



4.Surana R.B. et al. (1977)
t(3;22)(p21;qter)

Familien mit Risiko für eine partielle Trisomie 3p2100-3pter konnten nur 4 mal gefunden werden. 2 Familien wurden wegen Aborten zytogenentisch untersucht und 2 Familien fielen durch unbalanzierte Nachkommen nach 2:2-Disjunktion und Adjacent-1-Segregation auf. Es fanden sich bei 2 Indexpatienten und 11 Schwangerschaften keine weiteren unbalanzierten Nachkommen. Beide Indexpatienten sind verstorben, 3 weitere Totgeburten können als fraglich unbalanziert betrachtet werden. Insgesamt scheint es, als sei die partielle Trisomie 3p21-3pter zwar prizipiell lebensfähig (Risiko < 4%); das dadurch hervorgerufene Fehlbildungs- und Retardierungssyndrom ist aber so schwer, daß betroffene unbalanzierte Nachkommen früh versterben.

Das Risiko für eine Trisomie/Monosomie 4p liegt bei ca. 15,4% +/- 7,1% bei Einzelsegmentimbalance und Adjacent-1-Segregation (Familie La.).

Für Familie H. liegt auf Grund der komplexen Translokation das Risiko für unbalanzierte Nachkommen unterhalb des niedrigsten Einzelrisikos (< 1,5%). 4 vorangegangene Aborte und keine weitere erfolgreich Schwangerschaft lassen allerdings die Vermutung zu, daß unbalanzierte Embryonen wegen der großen genetischen Imbalance nicht lebensfähig sind.

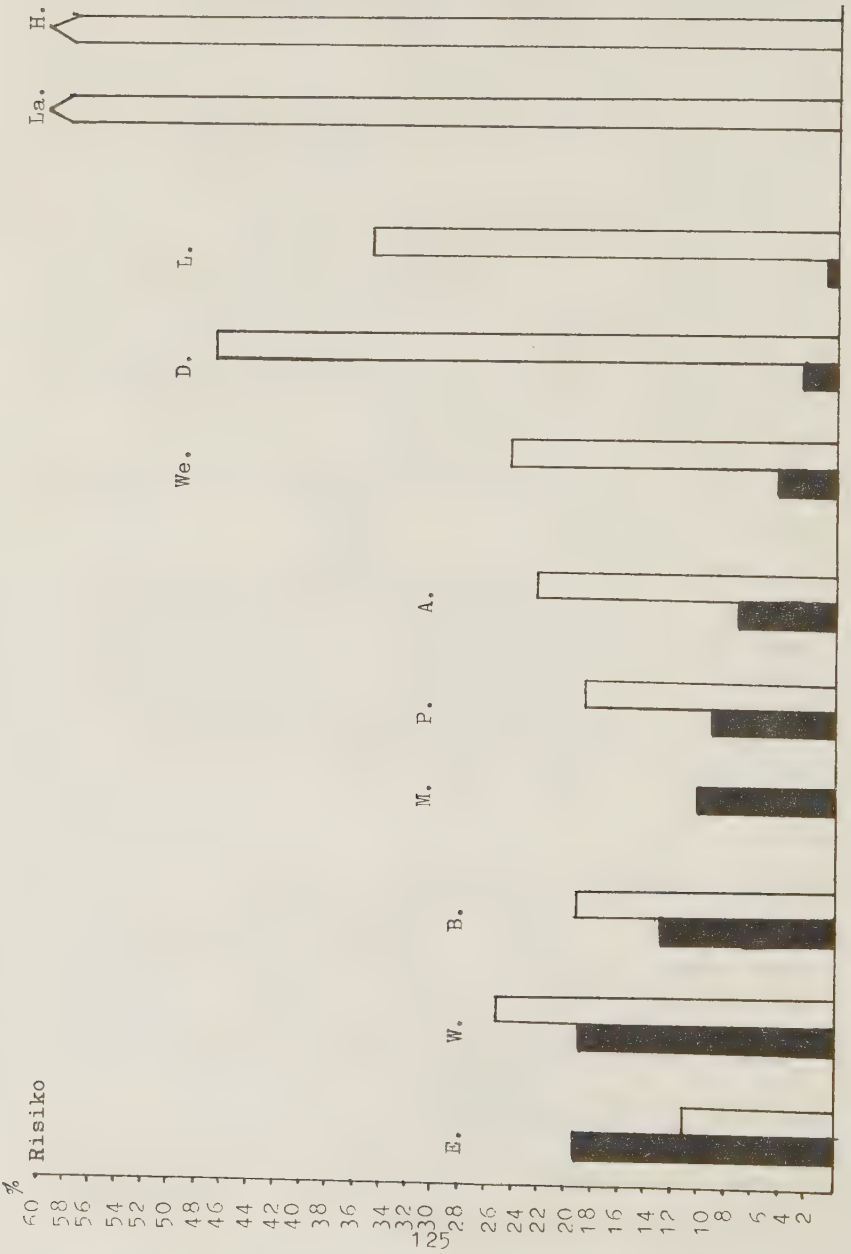
6.2.3. Wertigkeit der Segmente

An Hand der ermittelten Risikozahlen für unbalanzierte Nachkommen und für Aborte lassen sich die beteiligten Segmente in 4 Gruppen einteilen (Abb.54):

1. Segmente mit hohem Risiko (> 10%) für unbalanzierte Nachkommen

Der Abschnitt 9q12-9pter (Familie E.) hat das höchste Risiko im trisomen Zustand zu lebensfähigen, unbalanzierten Nachkommen zu führen. Gleichzeitig findet sich

Abbildung 54 Übersicht der Risikozahlen für unbalanzierte Nachkommen / Aborte



in diesen Familien das geringste Abortrisiko. Das genetische Material dieses Segments muß also von so geringer Wertigkeit sein, daß eine Trisomie zwar zu schweren Abweichungen der geistigen und körperlichen Entwicklung führt, aber keinen Letalfaktor darstellt. Dementsprechend zählt die Trisomie 9p auch zu den häufig beschriebenen Syndrombildern.
Auch die Abschnitte 10p13-10pter (Familie W.) und 21q21-21qter (Familie B.) haben ein hohes Risiko für lebensfähige Segmenttrisomien. In beiden Fällen ist das Risiko für Aborte jedoch höher als das Risiko für unbalanzierte Nachkommen. Man kann deshalb annehmen, daß die Überlebensfähigkeit im Vergleich zur kompletten Trisomie 9p eingeschränkt ist und beide Segmente einen höheren genetischen Gehalt als der Abschnitt 9p aufweisen.

2. Segmente mit mittlerem Risiko (5%-10%) für unbalanzierte Nachkommen

Das Segment 12p11-12pter hat ein Risiko für unbalanzierte Nachkommen von ca.10%. Bisher wurde keine identische Segmenttrisomie des Abschnitts 12q13-12pter (Familie M.) durch balanzierte Carriereltern bekannt. Dies kann einerseits ein Hinweis auf eine eingeschränkte Produktion unbalanzierter Gameten (auf Grund der besonders für väterlicher Carrier risikoärmeren Adjacent-2-Segregation) sein (genaue Zahlen liegen wegen des fehlenden Abortrisikos nicht vor), andererseits scheint die Länge und der genetische Gehalt des Segments im Vergleich zum Abschnitt 12pter-12p11 die Ursache für eine stark eingeschränkte Überlebensfähigkeit unbalanzierter Nachkommen (schwere Herzbildungen der Indexpatientin) zu sein.

Die beiden folgenden Abschnitte 10p11-10pter (Familie P.) und 5p13-5pter (Familie A.) weisen größenordnungsmäßig ähnlich hohe Risikozahlen (9% und 7%) für unbalanzierte Nachkommen auf, so daß man annehmen kann, daß auch die Wertigkeit des genetischen Materials annähernd gleich groß ist. Die im Vergleich dazu weitaus höheren Abort-

risiken lassen den Schluß zu, daß ein Überleben im trisomen Zustand möglich ist, aber mehr Schwangerschaften abortiert werden.

3. Segmente mit geringem Risiko (< 5%) für unbalanzierte Nachkommen

Die Abschnitte 10q24-10qter (Familie We.), 17q21-17qter (Familie D.) und 6p21-6pter (Familie L.) weisen bei geringen Risikozahlen für unbalanzierte Nachkommen die vergleichsweise höchsten Abortraten auf. Der genetische Gehalt dieser Segmente muß folgich von so hoher Wertigkeit sein, daß nur in seltenen Fällen die jeweiligen Segmenttrisomien zu lebensfähigen unbalanzierten Nachkommen führen, ansonsten aber Frühaborte auftreten.

4. Segmentkombinationen ohne Risiko für unbalanzierte Nachkommen

Trotz des zum Teil hohen Einzelrisikos einzelner Segmente (4p14-4pter ≙ 15%, 3p21-3pter <4%) lassen die Segmentkombinationen 4p14-4pter / 1p34-1pter (Familie La.) sowie 1q32-1qter / 3p21-3pter / 4p14-4pter (Familie H.) auf Grund des hohen genetischen Gehalts eines rezipienten Segments (1p34-1pter) oder der großen genetischen Imbalance der trisomen Segmente keine unbalanzierten Nachkommen erwarten. Schwangerschaften mit unbalanzierten Gameten werden durch Spontanabort beendet.

7. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 11 Familien aus dem Untersuchungsgut des Chromosomenlabors der Kinderpoliklinik der Universität München mit erblichen, balanzierten reziproken Translokationen die Stammbäume vorgestellt und Bruchpunktlokalisationen durchgeführt.

An Hand des Ascertainments ließen sich 2 Gruppen bilden. In der ersten Gruppe wurden die balanzierten Carrier reziproker Translokationen über vorangegangene Aborte, in der zweiten Gruppe über vorangegangene Kinder mit Fehlbildungs- und/oder Retardierungszeichen ermittelt. Dies wies auf ein unterschiedliches Risiko für verschiedene Translokationen hin.

Eine Analyse der betroffenen Chromosomen in Bezug auf Lage und Verteilung der Bruchpunkte ergab keine Bevorzugung innerhalb bestimmter Chromosomenabschnitte (G-helle Banden, G-dunkle Banden, Interface, Telomer-Zentromer-Medianbereich) oder besonders häufig betroffene Chromosomensegmente.

Im Gegensatz zu Literaturberichten konnte keine Korrelation zwischen Ascertainment und Bruchpunktlage sowie zwischen Ascertainment und relativer Länge der ausgetauschten Chromosomensegmente festgestellt werden.

Da in allen Translokationsfamilien mit unbalanzierten Nachkommen auch Aborte vorkommen, andererseits auch, wie die vorgelegten Ergebnisse gezeigt haben, in den Abortfamilien die ausgetauschten Segmente zu lebensfähigen unbalanzierten Nachkommen führen können, ist es nicht gerechtfertigt, für die Risikoberechnung eine grundsätzliche Trennung über das Ascertainment zu vollziehen.
Hat man eine Ascertainmentkorrektur durchgeführt, dann ist es erlaubt, alle Translokationen, unabhängig vom Ascertainment, an Hand der Bruchpunktlage zu gruppieren

und eine Risikoberechnung für unbalanzierte Nachkommen und für Aborte durchzuführen.
Die Risikoberechnung erfolgte empirisch an Hand von Literaturdaten.
Es konnte gezeigt werden, daß sich die einzelnen Segmente hinsichtlich des Risikos für unbalanzierte Nachkommen und für Aborte unterscheiden. An Hand der Riskozahlen ließen sich Segmente mit hohem und mittlerem Risiko für unbalanzierte Nachkommen von Segmenten mit hohem Risiko für Aborte und geringem bis keinem Risiko für unbalanzierte Nachkommen unterscheiden.

Die in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß das Risiko für die Nachkommenschaft balanzierter Translokationsträger abhängt

a) von der Länge der ausgetauschten Segmente (z.B. liegt das Risiko für Unbalanzierte mit partieller Trisomie 10p bei ca. 19%, das Risiko für Unbalanzierte mit kompletter Trisomie 10p bei ca. 9%)

und

b) von dem genetischen Gehalt der ausgetauschten Segmente (bei ungefähr gleicher Länge der Segmente liegt das Risiko für eine partielle Trisomie 10q bei ca. 4%, für eine partielle Trisomie 10p bei ca. 19%).

8. LITERATURVERZEICHNIS

1 Abrisqueta J.A., Perez A., Aller V., del Mazo J., Goday C., Martini M.A., de Torres M.L.:
Cri du chat syndrome and translocation t(5p-;18p+)
J.Génét. 24/3;173-82, 1976

2 Arakiki D.T. and Sparkes R.S.:
Microtechnique for culturing leucocytes from whole blood
Cytogenetics 2, 57-60, 1963

3 Arrighi T.E. and Hsu T.C.:
Localisation of heterochromatin in human chromosomes
Cytogenetics 10, 81-86

4 Aula P. and Koskull H.:
Distribution of spontaneus chromosome breaks in human chromosomes
Hum.Genet. 32, 143-148, 1976

5 Aurias A., Prieur M., Dutrillaux B., Lejeune J.:
Systematic analysis of 95 reciprocal translocations of autosomes
Hum.Genet. 45 (3), 259-282, 1978

6 Back E., Vogel W., Hertel C., Schuckmann L.:
Trisomy 10p due to t(5;10)(p15;p11) segregating in a large sibship
Ann.Genet. 41;11-17, 1978

7 Barjaktarovic N., Pendic B., Garzicic B., Popovic M, Paljm A.:
Découverte prénatale d'une syndrome du cri du chat consequence d'une translocation balancée chez un des parents
Presse Med. 6, 180-2, 1977

8 Bernheim A., Berger R., Vaugier G., Thieffry J.C., Matet Y.:
Partial trisomy 6p
Hum Genet. 48, 13-16, 1979

9 Blank D.E., Doreen C., Colver B., Potter M., Mc Hugh J., Lorber J.:
Physical and mental defect of chromosomal origin in four individuals of the same family. Trisomy for the short arm of 9
Clin. Genet. 7, 261-73, 1975

10 Boué A.:
European collaborative study on structural chromosome anomalies in prenatal diagnosis
in "Prenatal diagnosis proceedings of the 3th european Conference on prenatal diagnosis of genetic disorders" Ed. by J. Murken, S. Stengel-Rutkowski, E. Schwinger
Enke Verlag, Stuttgart p. 34-36, 1979

11 Boué J.G. and Boué A.:
Chromosomal anomalies in early spontaneous abortion
Curr.Top.Pathol. 62, 193-208, 1976

12 Bonfante A., Stella M., Rossi G.:
Partial trisomy of the long arm of chromosom 1 due to a familial translocation t(1;15)(q32;q26)
Hum.Genet. 45, 339-43, 1978

13 Breuning M.H.m Bijlsma J.B., de France H.F.:
Partial trisomy 6p due to a familial translocation t(6;20)(p21;p13)
Hum.Genet. 38, 7-13, 1977

14 Broustet A., Serville F., Meynie M., Moulinier J., Moretti G.:
Étude cytogénetic de 30 couples ayant présentés plusieurs avortements spontanés
Sem.Hop. Paris, 51 (5), 299-302, 1975

15 Buckton K.E.:
Identification with G and R banding of the position of breakage points induced in human chromosomes by in vitro X-irradiation
Int.J.Radiat.Biol. vol.29 no.5, 475-488, 1976

16 Byrd J.R., Askew D.E., Mc Donough P.G.:
Cytogenetic findings in 55 couples with recurrent fetal wastage
Fertility and Sterility, vol 28, no 3, 246-250, 1977

17 Canki N., Konjajew Z., Debevec M., Rainer S., Rethoré M.:
Trisomie 10q24-10qter par translocation familiale t(10;14)(q24;q32)
Ann.Genet. 23, no 3, 176-178, 198o

18 Cantu J.M., Salamanca F., Buentello L., Carnevale A., Armendares S.:
Trisomy 10p. A report of two cases due to a familial translocation rcp (10;21)(p11;p11)
Ann.Genet. 18, 5-11, 1975

19 Cantu J.M., Hernandez A., Nazara Z., Rolon A., Romitez M.L., Sanrez-Corona J., Rivera H.:
Simultaneous trisomy 10q24-10qter and monosomy 4p16: an example of epistasis at the chromosome level
Ann.Genet. 24, 41-44, 1981

20 Casperson T., Farber S., Foley G., Kudynowski J., Modest E., Sinioussen E., Wagh M., Zech L.:
Clinical differentation along metaphase chromosomes
Exp.Cell Res. 49, 219, 1968

21 Chapelle de la A., Koivisto M., Schröder J.:
Segregation reciprocal (4;21)(q21;q21) translocation with proposita trisomic for parts of 4q and 21
J.Med.Genet. 10, 384-9, 1973

22 Chiyo H., Kuraki Y., Matsui J., Yanagida K., Nakagome Y.:
a 6p trisomy detected in a familiy with a giant satellite
Humangenetik30, 63-7, 1975

23 Daniel A.:
Strucutral differences in reciprocal translocations

Potential for a model of risk in rcp
Hum.Genet. 51 (2), 171-182, 1979

24 de Chieri P., Spatuzza E., Danck J.M.:
Brother and sister with trisomy 10p 46 XY (22p+) mat; 46 XX (22p+) mat
Hum.Genet. 45, 71-75, 1978

25 Dutrillaux B. and Lejeune L.:
Sur une nouvelle technique d'analyse du carotype humain
C.R.Acad.Sci.paris 272, 2638-2640, 1971

26 Dutrillaux B.:
Nouveau système de marquage chromosomique: Les bandes T
Chromosoma (Berl.) 41, 395-402, 1973

27 Evans J.A. Canning N., Hunter J.T., Ray M., Thompson D.R., Hamerton J.L.:
A cytogenetic survey of 14.069 newborn infants
Cytogenet. Cell. Genet. 20, 96-123, 1978

28 Ford C.E. and Clegg H.M.:
Reciprocal translocations
Br.med.Bull. 25, no.1, 110-114, 1969

29 Fried K., Perpynal S., Rosenblatt M., Caspi E.:
Familial balanced reciprocal translocation t(1;16)(q12;p13); Ascertaines because of multiple abortions in a carrier
Hum. Hered. 27, 362-365, 1977

30 Gallien J.U., Neu R.L., Wynn R.L., Steinberg-Warren N., Bannerman R.M.:
Brief clinical report: An infant with duplication of 17q21-17qter
Am.J.Med.Genet. 8, 111-115, 1981

31 Gilgenkrantz S., Gregoire M.J., Streiff F.:
Études cytogénétique au cours d'avortements spontanés
Bull.Assoc.Anat.(Nancy) 60 (169), 357-365, 1971

32 Giraud F., Hartung M., Mattei J.F., Mattei M.G.:
t(7q-;21q+) et trisomie 21 familiale
Ann. Genet. 17, 49-53, 1974

33 Gonzales C.H., sommer A., Meisner L.F., Ekjalde B. R., Opitz J.M.:
the trisomy 4p syndrome case report and review
Amer.Med.Genet. 1, 137-56, 1977

34 Gonzales C.H., Billerbeck A.E.C., Takayama L.C., Wajutal A.:
Duplication 10p in a girl due to a maternal translocation t(10;14)(p11;p12)
Amer.J.Med.Genet. 14, 159-167, 1983

35 Hamerton J.L.:
Human cytogenetics
Vol.I., pp 254-272, Academic Press New York, 1971

36 Hamerton J.L., canning N., Ray M., Smith S.:
a cytogenetic survey of 14.069 newborn infants
Clin.Genet.8, 223-243, 1975

37 Hashimoto T., Tsukino R., Chiyo H., Furuyama J.:
Reciprocal translocation t(5;6)(p13;q27) through three generations. Case report of cri du chat syndrome
Hum.Genet. 53, 145-7. 1980

38 Husslein P., Schnedl W., Wagenbichler P.:
Zytogenetische Untersuchungen bei wiederholten Aborten
Wien klin. Wochenschrift Jg.92, 16, 575-578, 1980

39 Hustinx W.J., Haar G.A., Scheres J.M., Rutten F.J.:
Trisomy for the short arm of chromosome No.10
Clin.Genet. 6, 408-415, 1974

40 Jacobs P.A., Melville M., Ratcliff S.:
A cytogenetic survey of 11.680 newborn infants
Ann.Hum.Genet. Lond. 37, 359-369, 1974

41 Jacobs P.A., Buckton K.E., Cunningham C., Newton M.:
An analysis of the breakpoints of strucutral rearrangements in man
J.of med.Genet. 11, 50-63, 1974

42 Jalbert P., and Sele B.:
Factors predisposing to adjacent 2 and 3:1 disjunction: study of 161 human reciprocal translocations
J.of med.Genet. 16, 467-487, 1979

43 Jalbert P., Sele B., Jalbert H.:
Reciprocal translocations: A way to predict the mode of imbalanced segregation by pachytene-diagram drawing
Hum.Genet.55, 209-222, 1980

44 Kajii T., Meylan J., Mikamo K.:
Chromosome anomalies in three successive abortuses due to paternal translocation t(13q-;18q+)
Cytogenet.Cell.Genet.13, 426-436, 1974

45 Kajii T.and Ferrier A.:
Cytogenetics of aborters and abortuses
Amer.J.Obstet.Gynec.131, 33-38, 1978

46 Körner H., Agricola H., Bayer H.:
Translocation t(7p+;13q-)associated with recurrent abortion
Humangenetik 28, 83-86, 1975

47 Khodr G.S., Cadena G., Lek L., Kajan-Hallet S.:
Duplication (5p13-pter): Prenatal diagnosis and review of the literature
Amer.J.Med.Genet. 12, 43-9, 1982

48 Lämmli U.K., Cheng S.M., Adolph K.W., Paulson J.R., Brown J.A., Baumbach W.R,:
Metaphase chromosome structure: The role of Non-histone Proteins
Cold spring Larbons Symp. Quant.Biol.42, 351, 1978

49 Lewandowski R.C., Yunis J.J., Lehrke R.O., Leary J., Swaiman U.F., Sanchez O.:
Trisomy for the distal half of the short arm of

chromosome 9
Am.J.Dis.Child. 130, 663-7. 1976

50 Lindenbaum R.C. and Bobrow M.:
Reciprocal translocations in man. 3:1 meiotic non disjunction resulting in 47 or 45 chromosome offspring
J.of Med.Genet. 12, 29-43, 1975

51 Lippman-Hand A.:
Genetic counselling and human reproductive loss
Human embryonal and fetal death, E.H.Hook, New York, Acad.Press, 1980

52 Lubs H.A. and Ruddle F.H.:
Chromosomal abnormalities in the human population: Estimation of the rates based on New York newborn study
Science 169, 495-497, 1970

53 Majewski F., Kimm M.A., Haberlandt W.F., Niemczyk H.:
Reziproke Translokationen t(5p-;19p+) in 3 Generationen
Kinderheilkunde 120, 223-30, 1975

54 Mazurczuk T., Stolarska A., Sito A., Matoszenska K.:
Familial (5;12) translocation
Med.Genet.(Excerpta Medica) 135-42, 1977 ed by Szabo´G & Papp Z.

55 Mennuti M.T., Jingeleski F.S., Schwarz R.H., Mellman F.W.:
An evaluation of cytogenetic analysis as a primary tool in the assessment of recurrent pregnancy wastage
Obstet.Gynecol. 52, 308-313, 1978

56 Monteiro de Pino N. and Ferrari J.:
Partial 3p trisomy and different rearrangements involving chromosome 3 in the propositas family
Am.J.Med.Genet.5, 25-33, 1980

57 Moreno-Fuenmayor H., Zackai E.H., Mellman W.J., Aronson M.:

Familial partial trisomy of the long arm of chromosome 10(q24-qter)
Pediatrics 56: 756-61, 1975

58 Monc-Petrovic S., Laca Z., Krojgher A., Milosevic J.:
Deux cas de trisomie 10p partielle dus à une translocation paternelle t(10;18)(p13;q23)
Ann.Genet.19, 195-7, 1976

59 Neu R.L. and Gardner L.J.:
A partial trisomy 1 in a family with a t(1q-;4q+) translocation
Clin.Genet.4: 474-9, 1973

60 Neu R.L., de George F.V.,,Gardner L.J.:
A t(5p-;21p+) translocation in a family with Down-Syndrome
Clin.Genet.12, 111-113, 1977

61 Nielsen J. and Rasmussen K.:
Distribution of breakpoints in reciprocal translocations in children ascertained in population studies
Hereditas 82, 73-78, 1976

62 Nielsen J. and Rasmussen K.:
Autosomal reciprocal translocations and 13/14 translocations: A population study
Clin.Genet.10, 161-177, 1976

63 Nielsen J. and Sillesen I.:
Incidence of chromosome aberrations among 11.148 newborn children
Humangenetik 30, 1-12, 1975

64 Noel B., Quack B., Rethoré M.O.:
Partial deletions and trisomies of chromosome 13, Mapping of bands associated with particular malformations
Clin.Genet.9: 593-602, 1976

65 Owen L., Martin B., Blank C.E., Ham F.:
Multiple congenital defects associated with trisomy

for the short arm of chromosome 4
J.med.Genet.11, 291-5, 1974

66 Paris Conference 1971:
Standartisation in human cytogenetics
Birth defects (original article series) Vol.VIII,
7, 1972, National foundation, New York, 1973

67 Pfeiffer R.A., Kessel E.K., Soer K.H.:
Partial trisomies of chromosome 21 in man. Two new
observations due to translocation 19;21 and 4;21
Clin.Genet.11, 207-231, 1977

68 Prieur M., Forabosco A., Dutrillaux B., Laurent C.,
Bernasconi S., Lejeune J.:
La trisomie 10q24-10qter
Ann.Genet.18 (4): 217-222, 1975

69 Raoul O., Carpentier S., Dutrillaux B., Mellert R.,
Lejeune J.:
Trisomie partielle du chromosome 21 par translocation
maternelle t(15;21)(q26.2;q21)
Ann.Genet.19, 187-190, 1976

70 Rehder H. und Friedrich K.:
Partial trisomy 1q syndrome
Clin.Genet.15, 534-40, 1979

71 Rolland M., Bourrouillon G., Elana G., Colombies P.,
Regnier C.:
Trisomie 10p partielle d'origine paternelle. Deux
nouvelles observations dans deux familles differentes
Ann.Genet.20, 209-213, 1977

72 Rouc C., Taillemite J.L., Baheux-Marlier G.:
Trisomie partielle 10q par translocation familiale
t(10q-;22q+)
Ann.Genet. 17 (1), 59-62, 1974

73 Rozynkowa D., Trebicka-Kwiatkowska B., Stepien J.,
Kiewicz B., Krzeminski A.:
Recurrent abortion and paternal balanced trans-

location t(1q-;13q+)
Humangenetik 28, 349-351, 1975

74 Sanchez O., Mammes P., Yunis J.J.:
Case Report: partial trisomy 20 (20q13) and partial trisomie 21 (21pter-21q21.3)
J.Med.Genet. 14 (6): 459-462, 1977

75 Sarton A., Tenconi R., Bacchichetti C., Pujatti G.:
Familial 4/22 translocation with partial trisomy for the short arm of chromosome 4 in two sibs
Acta Paediat. Scand. 63:631-35, 1974

76 Scherez J.M.J.C.,Hustinx Th.W., Ter Haar G.B., Rutten F.J., van der Mee-Wienen H.H.:
2:2 and 3:1-disjunction in a carrier of a reciprocal 10/14 translocation
Clin.Genet.13, 481-5, 1978

77 Schinzel A., Hayashi K., Schmid W.:
Trisomy 9p due to paternal translocation t(9;13)(q13;q12)
Humangenetik 30, 307-16, 1975

78 Schnedl W.:
Banding pattern in chromosomes
Inter review of cytology supplement 4, 237-272, 1974

79 Schröcksnadel H., Feichtinger Ch., Scheminzky Ch.:
Trisomy 4p14-4pter with translocation t(4;15)(p14;p12) in the father
Humangenetik 29, 329-335, 1975

80 Schwanitz G. und Grosse K.P.:
Partial trisomy 4p with translocation 4p- 22p+ in the father
Ann.Genet.16, 263-6, 1973

81 Seabright M.:
A rapid banding technique for human chromosomes
Lancet II, 971-972, 1971

82 Seabright M.:
The use of proteolytic enzymes for the mapping of structural rearrangements in the chromosomes of man
Chromosoma 36, 204-10, 1972

83 Sing D.N. and Osborne R.A.:
Transmission of the cri du chat syndrome from a maternal balnaced translocation carrier t(5p-;11q+)
Humangenetik 20, 361-5, 1973

84 Singh-Kahlon D. and Serra A.:
Familial C/D translocation t(9;13)(9p23;13q21) in a male associated with recurrent abortion
Hum.Genet.33, 223-230, 1976

85 Slinde S. and Hansten J.L.:
Two specific chromosomal syndromes in the same family: monosomy and trisomy for part of the short arm of chromosome 10
Prep.f.Europ.J.Pediat. 1982

86 Stenchever M.A., Parks K.J., Daines T.L., Allen M. A., Stenchever M.R.:
Cytogenetics of habitual abortion and other reproductive loss
Am. J.Obstet. Gynecol. 127, 143-150, 1977

87 Stene J. und Stengel-Rutkowski S.:
Genetic risks for familial reciprocal translocations with speciial emphasis on those leading to 9p, 10p 12p trisomies
Ann.Hum.Genet. 46, 41-74, 1982

88 Stoll C., Renaud R., Warter S.:
Avortements spontanes precoces iteratifs et translocation t(5;9)(p11;q33) familial
Lyon Medical 233, 3, 307-309

89 Stoll C.:
Cytogenetic findings in 122 couples with recurrent abortions

Hum.Genet. 57, 101-103, 1981

90 Subrt J., Blekova B., Pallova B.:
Trisomy 9p resulting from maternal 9/21 translocation
Hum.Genet. 32, 217-20, 1976

91 Subrt J.:
Reciprocal translocations with special reference to reproductive failure
Hum.Genet. 55, 303-307, 1980

92 Sumner A.T., Evans H.J., Buckland R.A.:
New technique for distinguishing between human chromosomes
Nature (Lond.) New.Biol. 232, 31-32, 1971

93 Surana R.B., Braudo M., Conen P.E., Slade R.H.:
46 XY t(3;22)(p2;q13) resulting in partial trisomy for the short arm of chromosome 3
Clin.Genet.11, 201-6, 1977

94 Talvic K.T., Mikelsaa V.A., Mikelsaar R., Kaossar M., Tüür S.:
Inherited translocation in two famlilies t(14q+;10q-) and t(13q-;21q+)
Humangenetik 19: 215-26, 1973

95 Taysik K. and Sekhon G.S.:
Partial trisomy of chromosome No.1 in two adult brothers due to maternal translocation t(1q-;6p+)
Hum.Genet. 44, 277-85, 1978

96 Tsenghi C., Metaxotou-Strvridaki C., Strataki-Benetou M., Kalpini-Mavrou A., Matsaniotis N.:
Chromosome studies in couples with repeated spontaneous abortions
Obstet.Gynecol.47, no.4, 463-468, 1976

97 Turleau C., Doussau de Bazignan M., Roubin M., de Grouchy J.:
Trisomie 10p. Une observation ancienne précisée par marquage

Ann.Genet.19, 61-64, 1976

98 Walther J.U. und Stengel-Rutkowski S.:
Observations with G-Banding of human chromosomes
Reduction of dye concentration in Soerensen buffered solutions is sufficient for demonstrating G-Bands
Humangenetik 25, 49-51, 1974

99 Ward B.E., Henry G.P., Robinson A.:
Cytogenetic studies in 100 couples with recurrent spontaneous abortions
Am.J.Hum.Genet. 32, 549-554, 1980

100 Williams J.D., Summit R.L., Martens P.R., Kimbrell R.:
Familial Down's Syndrome due to t(10;21) translocation: evidence that Down's Syndrome phenothype is related to trisomy of a specific segment of chromosome 21
Am.J.Hum.Genet. 27: 470-81, 1975

101 Yanagisawa S. and Adachi K.:
A case of multiple congenital anomalies with familial C/G translocation
Jap.J.Hum.Genet. 14, 309-15, 1970

102 Yunis E., Silva R., Giraldo A.:
Trisomy 10p
Ann.Genet. 19, 57-60, 1976

103 Yunis E., Silva R., Egel H., Zuniga R., Torres de Caballero O.M., Ramirez E., Poveda de Rinz H.:
Partial trisomy 5p
Hum.Genet. 43, 231-7, 1978

104 Zaremba J., Zdienicka E., Glogowska I., Abranowicz T., Taracka B., Loesch D.:
Four cases of 9p trisomy resulting from a balanced familial translocation t(9;15)(q13;q11). Clinical pictures and cytogenetic findings
J.ment.defic.res. 18, 153-190, 1974

Herrn Professor Dr. J.-D. Murken danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die Berichterstattung.

Frau Priv.Doz. Dr.S. Stengel-Rutkowski danke ich sehr für die Themenstellung und die geduldige Förderung der Arbeit.

Allen Mitarbeitern des Chromosomenlabors, besonders aber Frau Dr. Albert, die mich bei der Erstellung der Stammbäume unterstützte und Frau Heilmann, die mich mit den cytogenetischen Arbeitsmethoden vertraut gemacht hat, gilt mein Dank ebenfalls.

Ebenso danken möchte ich auch Frau Dr. E. Dreyssig für ihre Hilfe bei der Erstellung der R-Bandenbeispiele und Herrn Dr. M. Loelgen/Wernberg, Obpf. für die freundliche Unterstützung bei der Stammbaumerhebung der Familie We.

Nicht zuletzt will ich auch meinem Mann Christian und meinem Sohn Thomas für ihre Geduld und Toleranz danken, die nötig waren, damit diese Arbeit geschrieben werden konnte.

Lebenslauf

Ursula Halsner

geboren am	08.06.1955
in	München
Eltern	Dieter Hahn Liselotte Hahn, geb. Benczik
Familienstand	verheiratet
1961 - 1965	Volksschule in München
1965 - 1971	Städt. St. Anna-Gymnasium, München
1971 - 1974	Edith-Stein-Gynasium der Dominikanerinnen in München
1974	Abitur
1974 - 1981	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität, München
8/1976	Ärztliche Vorprüfung
3/1978	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
3/1980	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/1981	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/1981	Approbation
seit 2/1983	Isotransplantation menschlicher Haarwurzelzellen in freier Mitarbeit